

INDICE

1.INTRODUZIONE.....	2
1.1 PLEURA.....	3
ANATOMIA.....	3
FISIOLOGIA.....	5
1.2 VERSAMENTO PLEURICO.....	8
EPIDEMIOLOGIA.....	8
EZIOLOGIA.....	9
EZIOPATOGENESI.....	12
PROGNOSI.....	17
CLINICA.....	18
DIAGNOSI.....	19
1.3 PLEURITE ASPECIFICA.....	52
2.SCOPO DELLO STUDIO.....	58
3.MATERIALI E METODI.....	59
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO.....	59
3.2 POPOLAZIONE IN STUDIO.....	59
3.3 PROCEDURE E VALUTAZIONE DEGLI ENDPOINTS.....	59
3.4 ANALISI STATISTICA.....	62
4.RISULTATI.....	62
5.DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	75
6.BIBLIOGRAFIA.....	77

1.INTRODUZIONE

I due foglietti pleurici, parietale e viscerale, delimitano uno spazio chiamato cavità pleurica che, normalmente, è virtuale; esso contiene infatti una quantità minima di liquido pleurico (circa 0,2 mL/kg di peso corporeo), sufficiente tuttavia a permettere lo scorrimento dei due foglietti in maniera tale da garantire un'adeguata meccanica respiratoria.

Il versamento pleurico, cioè l'accumulo di liquido nel cavo pleurico, è una manifestazione tipicamente diffusa, la cui peculiarità è quella di presentare un'ampia diagnosi differenziale; alla base della comparsa del versamento si possono pertanto ritrovare più di 50 cause diverse dove quelle principali sono rappresentate dallo scompenso cardiaco congestizio, dai versamenti parapneumonici, da neoplasie e dalla malattia tromboembolica¹. Chiaramente ciò ritarda la diagnosi aumentando i tassi di mortalità e morbilità correlati al versamento stesso; tuttavia, si può ovviare tale problema distinguendo, in primis, il versamento in essudato o trasudato.

L'identificazione della causa che ha portato all'insorgenza del versamento pleurico è necessaria per mettere in atto un approccio terapeutico adeguato e definire una prognosi corretta, nonostante ciò, oltre che per le numerose condizioni che vanno in diagnosi differenziale, la rilevazione dell'eziologia del quadro può risultare difficile dovendosi basare spesso su reperti clinici e laboratoristici aspecifici.

Con il termine 'pleurite aspecifica' si definiscono quei versamenti pleurici di tipo essudativo con caratteristiche toracoscopiche e istologiche prive di specificità, per i quali non sia stata individuata un'eziologia certa, caratterizzati da un comportamento benigno. Tale quadro ricorre in un numero rilevante di pazienti e, ad oggi, vi sono ancora dei dubbi sul considerare la pleurite idiopatica come un'entità nosologica vera e propria o come un falso negativo per cui durante il follow-up del paziente sarà possibile rilevare una condizione patologica specifica.

Di conseguenza, vista la complessità del corretto inquadramento e della gestione dei pazienti, in considerazione della sua prevalenza e della percentuale di falsi negativi

(rappresentati da pazienti con diagnosi iniziale di pleurite aspecifica che durante il follow-up sviluppano una neoplasia maligna), la pleurite aspecifica è oggetto di questo studio osservazionale di coorte, i cui scopi sono:

- Verificare se la pleurite idiopatica può essere considerata un'entità nosologica specifica
- Valutarne, in maniera prospettica, prevalenza, caratteristiche cliniche ed evoluzione
- Valutare i predittori clinici e radiologici di pleurite idiopatica

PLEURA

ANATOMIA DELLA PLEURA

La pleura è costituita da una sottile membrana sierosa che riveste il polmone e la cavità toracica, senza soluzione di continuità. Essa si divide in due foglietti: parietale, che riveste la parete toracica (pleura costale), il mediastino (pleura mediastinica) e il diaframma (pleura diaframmatica), e viscerale, che riveste la superficie polmonare e ciascun lobo, con relativo ripiegamento e doppio spessore a livello interlobare. A livello dell'ilo la pleura viscerale riveste per un breve tratto il peduncolo polmonare per poi continuare con la parte mediastinica della pleura parietale. Il foglietto viscerale a livello dell'ilo continua con quello parietale, definendo in tal modo la cavità pleurica. La pleura di destra e quella di sinistra, pur trovandosi fra loro in contatto dietro allo sterno, risultano del tutto indipendenti l'una dall'altra.

I due foglietti pleurici delimitano uno spazio denominato cavo pleurico che, in condizioni normali, è virtuale (10-20 μm) e contenente una quantità minima di liquido pleurico che comunque risulta essere sufficiente per garantire lo scorrimento dei due foglietti pleurici durante la respirazione, dove poi l'esistenza di una pressione negativa tra i due foglietti assicura la loro coalescenza e permette la trasmissione delle variazioni di volume del torace al polmone. Tale pressione negativa normalmente è tra -5mmHg e -10mmHg in base alla fase del ciclo respiratorio.

Lo spessore dei due foglietti, in condizioni normali, è simile e di circa 30-40 μm ; nonostante ciò, la pleura può presentare uno spessore aumentato anche di diversi millimetri, in maniera localizzata o diffusa, per molteplici cause di natura patologica.

Ciascun foglietto pleurico è costituito da tessuto connettivo-elastico rivestito in superficie da mesotelio e presenta numerose reti vascolari e linfatiche. Nello specifico, la struttura della pleura viscerale è formata da un mesotelio e da uno strato sottomesoteliale. Il mesotelio è uno strato di cellule piatte, molto espanse, di derivazione mesodermica, dove, soprattutto nei seni pleurali, si ritrovano cellule più alte che presentano alla superficie libera microvilli e ciglia vibratili. Lo strato sottomesoteliale consta di una porzione superficiale, in cui prevalgono fasci di collagene paralleli alla superficie, e di uno strato profondo, ricco di fibre elastiche. Tra la pleura viscerale e il parenchima polmonare è presente uno strato sottosieroso di tessuto connettivo lasso, ricco di vasi, in cui possono trovarsi fascetti di fibrocellule muscolari lisce. Al di sotto vi è uno strato fibroelastico compatto che continua nel tessuto connettivo interstiziale del polmone. La pleura parietale ha una struttura analoga ma è necessario evidenziare come al di sotto dello strato sottomesoteliale vi è uno strato sottosieroso che, a livello della pleura costale, continua con la fascia endotoracica e, in altre zone, accoglie tessuto adiposo, tessuto linfoide e fascetti muscolari lisci; inoltre, la distanza media tra lo strato di cellule mesoteliali e la rete di irrorazione sottomesoteliale è maggiore nella pleura viscerale che in quella parietale. Ciò è determinante nella produzione e riassorbimento del liquido pleurico.

Le cellule mesoteliali sono il citotipo predominante nella cavità pleurica², queste aderiscono ad una membrana basale e comunicano tra loro tramite giunzioni strette nella porzione apicale e tramite desmosomi nella porzione basale. Funzionalmente tali cellule sono caratterizzate da attività istiocitaria, dalla capacità di sintetizzare molte macromolecole presenti nella matrice tissutale della pleura, quali: elastina, fibronectina, glicoproteine, proteoglicani, collagene di tipo I, II, IV, e dalla capacità di formare e riassorbire liquido attraverso la membrana sierosa. Infatti, sono evidenti nella loro struttura vacuoli di pinocitosi e microvilli, tipicamente correlati ad attività di trasporto di liquido.

La pleura parietale è irrorata dalla circolazione sistemica, mentre il drenaggio venoso avviene attraverso le vene azygos ed emiazygos; la pleura viscerale riceve sangue sia dalla circolazione polmonare sia da quella bronchiale; il drenaggio venoso avviene attraverso le vene polmonari.

Il drenaggio linfatico della pleura viscerale fa capo ai linfonodi intraparenchimali; la pleura costale drena invece nei linfonodi della parete toracica e della catena mammaria interna, mentre la pleura diaframmatica e mediastinica drenano nei linfonodi mediastinici.

La pleura parietale possiede un'innervazione somatica e, dal sistema nervoso autonomo attraverso i nervi intercostali, la pleura diaframmatica è innervata dal nervo frenico, mentre la pleura viscerale non possiede innervazione somatica.

Da un punto di vista embriogenetico, la pleura si sviluppa tra la quarta e la settima settimana di sviluppo embrionale a partire dal mesoderma laterale, dove, nel dettaglio, la pleura viscerale deriva dalla splancnopleura e quella parietale dalla somatopleura.

FISIOLOGIA DELLA PLEURA

Fisiologicamente, il volume del liquido pleurico risulta all'incirca 1-2,5 mL/kg di peso corporeo, tuttavia la quantità di liquido non è costante durante l'arco della giornata variando in base all'attività svolta; inoltre, il volume varia, ovviamente, in base alle condizioni del paziente.

Normalmente il liquido è chiaro, incolore, con una concentrazione proteica inferiore a 1,5 g/dl per cui ritroveremo proteine a basso peso molecolare nonché proteine ad alto peso molecolare come la lattato deidrogenasi (LDH), quest'ultime sono presenti ad una concentrazione inferiore alla metà di quella plasmatica. Inoltre, il liquido pleurico presenterà altre sostanze come il glucosio, i cui livelli sono normalmente proporzionali alla glicemia, mentre il ph locale normalmente è intorno a 7,6 per cui parliamo di un liquido lievemente alcalino. La cellularità, con un numero di cellule di circa 1500/mm³, è rappresentata prevalentemente da monociti, da un piccolo numero di linfociti, macrofagi, poche cellule mesoteliali e rari polimorfonucleati. Tale composizione, chiaramente, varia in condizioni patologiche dove, generalmente, tali variazioni si associano poi alla comparsa di un versamento pleurico per cui l'analisi del liquido e

soprattutto la distinzione tra trasudato ed essudato sarà fondamentale per la diagnosi eziologica del versamento stesso.

Seppur la funzione principale del liquido pleurico è di tipo meccanico, infatti ha la capacità di garantire la lubrificazione dei foglietti che scorrono l'uno sull'altro durante gli atti del respiro, esso svolge anche un'importante funzione protettiva contro noxe patogene (infezioni, sostanze tossiche etc.); tale funzione è garantita non solo dalla presenza nel liquido pleurico di cellule del sistema immunitario, ma anche dalla presenza in esso di numerose citochine (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 ecc.) prodotte dalle cellule mesoteliali e responsabili del reclutamento di cellule immunitarie coinvolte nella cascata infiammatoria e nei meccanismi di difesa.

Il liquido pleurico viene costantemente prodotto e riassorbito tra il compartimento vascolare e quello extravascolare in quantità pari all'incirca a 0.01 mL/kg/ora dove i movimenti del liquido nello spazio pleurico sono regolati dalla legge di Starling per cui alla base di tale sistema ritroviamo pressioni idrostatiche e colloidale-osmotiche.

Generalmente, considerando anche la pressione negativa che vige nel cavo pleurico, il ruolo preponderante nella produzione e nel riassorbimento di liquido pleurico è mediato dalla pleura parietale mentre, a livello della pleura viscerale, il gradiente pressorio è vicino allo zero, per cui i movimenti di liquido attraverso di essa sono minimi, sia nel senso del riassorbimento sia nel senso della produzione.

Nello specifico, a livello dell'estremità arteriosa dei capillari, la pressione idrostatica tende a far fuoriuscire liquido dai capillari verso la cavità pleurica, mentre a livello della estremità venosa la pressione colloidale-osmotica delle proteine plasmatiche, che normalmente è superiore a quella delle proteine presenti nel liquido del cavo pleurico, tende a richiamare liquido verso l'interno dei capillari. Tale situazione è presente a livello dei vasi sanguigni che irrorano la pleura parietale e che appartengono alla circolazione sistemica quali rami delle arterie intercostali e mammaria interna. La pleura viscerale, diversamente, è irrorata in parte dal circolo polmonare nel quale la pressione colloidale-osmotica delle proteine plasmatiche è identica a quella del circolo sistemico, mentre la pressione idrostatica presente nei capillari è lievemente più bassa. Pertanto, a questo livello, la tendenza al richiamo di liquido dalla cavità pleurica verso i capillari è superiore alla tendenza della fuoriuscita dai capillari. Ne consegue che fisiologicamente la pleura

presenta netta prevalenza delle forze di richiamo di liquido verso il compartimento intravascolare. In aggiunta il liquido pleurico può essere riassorbito attraverso i vasi linfatici sia della pleura parietale, attraverso un drenaggio superficiale nella catena mammaria interna e nei linfonodi intercostali, sia della pleura viscerale, attraverso un drenaggio profondo per mezzo dei linfonodi mediastinici; per cui, fisiologicamente, al contrario della produzione di liquido pleurico, il riassorbimento si basa su più meccanismi che cooperano tra loro dove poi il sistema linfatico gioca un ruolo preponderante³.

Il riassorbimento avviene prevalentemente a livello della pleura parietale e a carico del sistema linfatico, grazie a piccoli pori, chiamati stomi, che si trovano sulla superficie della pleura parietale e che sono direttamente in comunicazione con i vasi linfatici. In aggiunta, si evidenzia come i vasi linfatici della pleura parietale possono arrivare a riassorbire fino a 0,2-0,4 mL/kg/ora, il che significa che la pleura ha una grande riserva funzionale per il riassorbimento di liquido, in caso di iperproduzione patologica: un uomo di peso medio è infatti in grado di riassorbire fino a 10-20 mL/ora o 250-500 mL/die, senza che si formi un significativo accumulo di liquido.

In conclusione, tale sistema di trasporto risulta utile al fine di ottenere un ampio margine di sicurezza per il possibile accumulo di liquidi all'interno del cavo pleurico, non a caso le variazioni di pressione colloidale-osmotica presente nei capillari e nella cavità pleurica, nonché la pressione idrostatica capillare e pleurica possono spiegare i meccanismi di sviluppo di versamenti pleurici patologici, dove l'efficienza del sistema toraco-polmonare è influenzata anche dal volume di liquido pleurico che, a sua volta, dipende dall'equilibrio tra la produzione e il riassorbimento dello stesso.³

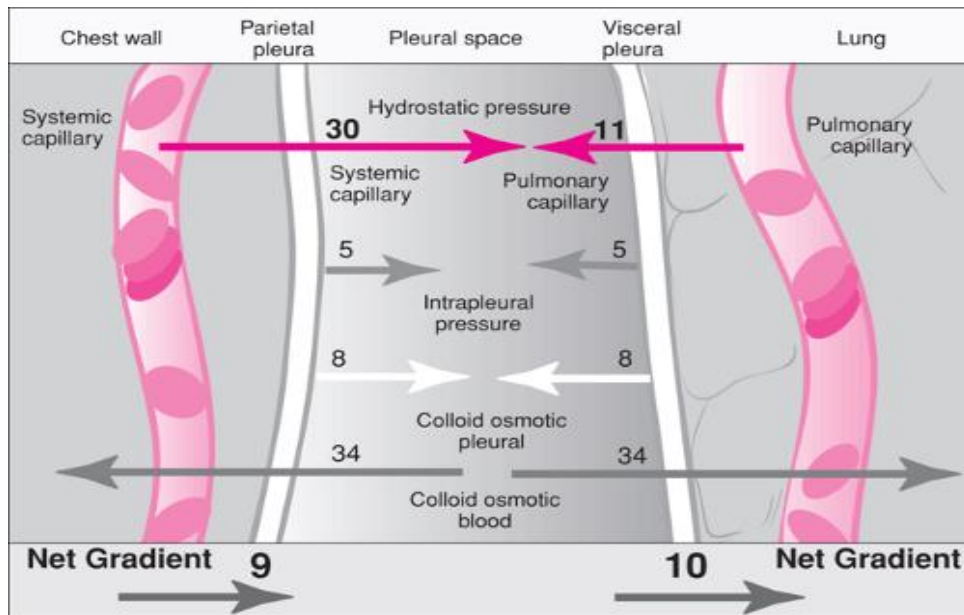


Figura 1: Fisiologia della pleura

1.2 VERSAMENTO PLEURICO

EPIDEMIOLOGIA

Il versamento pleurico rappresenta una condizione clinica di comune riscontro per cui nella passata decade vi è stato un graduale incremento delle conoscenze riguardanti la fisiopatologia, la diagnosi e l'utilizzo delle tecniche di imaging per valutarne l'entità associato all'introduzione di nuove tecniche di biopsia pleurica e a nuove opzioni terapeutiche⁴.

Si stima che il numero di casi annui di versamento pleurico sia pari a 1.5 milioni negli Stati Uniti⁵ e di 320 ogni 100.000 abitanti in Europa.

L'incidenza dei versamenti pleurici non presenta prevalenza di sesso, tuttavia alcune cause presentano una predilezione di genere. Circa due terzi dei versamenti pleurici maligni si verificano nelle donne, associati a neoplasie mammarie e della sfera ginecologica. Altra causa comune nel sesso femminile è rappresentata dalle pleuriti associate a Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Diversamente il versamento pleurico conseguente a mesotelioma è più frequente nei maschi, probabilmente a causa della loro

esposizione professionale più elevata all'amianto. Allo stesso modo i versamenti associati a pancreatite cronica e ad artrite reumatoide sono più comuni nel sesso maschile.

Tali versamenti si verificano solitamente in età adulta ma si è rilevato un aumento di incidenza in età pediatrica dove nella maggior parte dei casi si tratta di pleuriti parapneumoniche⁶. Inoltre, sono stati descritti casi di versamenti pleurici fetali, che sono considerati ad oggi come forme aspecifiche associate a sindromi genetiche, malformazioni fetali o aneuploidia che solitamente vanno incontro a risoluzione spontanea con prognosi buona⁷.

In aggiunta, poiché il versamento pleurico è espressione di una malattia sottostante, fondamentali sono le differenze razziali che riflettono la diversa incidenza delle malattie correlate.

Infine, da un punto di vista geografico, si evidenzia come nei Paesi industrializzati le forme di versamento più diffuse siano quelle associate a pleuriti parapneumoniche.

EZIOLOGIA

La peculiarità del versamento pleurico è quella di presentare un'ampia diagnosi differenziale, aspetto che pone problemi di tipo diagnostico dove poi nei pazienti con versamento pleurico una diagnosi eziologica tardiva aumenta i tassi di morbidità e mortalità associati.

Nella genesi del versamento pleurico concorrono più di 50 cause tuttavia le cause principali, che rappresentano il 90% dei casi di versamento pleurico, sono rappresentate dallo scompenso cardiaco congestizio (che presenta netta prevalenza), dal versamento parapneumonico, da versamenti pleurici di natura maligna e infine dalla malattia trombo-embolica¹.

CAUSA	FREQUENZA
Insufficienza cardiaca	500
Polmoniti	300
Neoplasie	200
Embolie polmonari	150
Malattie virali	100
Cirrosi con ascite	50
Malattie gastrointestinali	25
Malattie del collagene	6
Tubercolosi	2,5
Asbestosi	2
Mesotelioma	1,5

Tabella 1: Cause principali di versamento pleurico negli USA

Nel dettaglio, le forme di versamento associate a scompenso cardiaco congestizio sono tipicamente di natura trasudativa in quanto derivano da un aumento della pressione a livello dei capillari polmonari che porta allo sviluppo di forme perlopiù bilaterali, o monolaterali di destra, di versamento pleurico⁸.

Nel caso delle polmoniti, la comparsa di versamento pleurico rappresenta un fattore prognostico negativo che aumenta il tasso di mortalità e morbidità⁹, infatti in questi casi la pleurite si organizza come complicanza di un'infezione polmonare batterica (più spesso se è presente un ascesso) e può essere caratterizzata da un versamento liquido torbido o francamente purulento. Questo tipo particolare di pleurite infettiva prende il nome di empiema pleurico, parapneumonico se contemporaneo alla polmonite o metapneumonico se successivo. L'empima pleurico si sviluppa in tre fasi temporali distinte:

- la prima, detta fase essudativa, in cui si accumula in cavo pleurico un versamento essudatizio;
- la seconda, detta fase fibrino-purulenta, in cui il liquido assume caratteri del pus e si formano setti di fibrina che progressivamente creano delle locuzioni all'interno del cavo pleurico;

- l'ultima fase, della organizzazione fibrinosa, in cui i due foglietti pleurici vanno incontro a fibrosi e si ispessiscono progressivamente, determinando un incarceramento del parenchima polmonare.

D'altro canto, i versamenti pleurici di natura maligna sono perlopiù forme secondarie allo sviluppo di metastasi pleuriche per cui nell'uomo il tumore più frequentemente associato a versamento pleurico è il cancro polmonare, viceversa nella donna è il cancro al seno. In quest'ambito tipicamente ritroveremo degli essudati massivi e unilaterali, associati a dispnea, che sono indicatori di forme avanzate di tumore con bassa sopravvivenza per cui tipicamente la presenza di versamento pleurico porta il tumore in stadio 4¹⁰.

Infine, la causa maggiormente trascurata di versamento pleurico è l'embolia polmonare¹¹. L'incidenza del versamento pleurico in pazienti con embolia polmonare è intorno al 20-55% e può essere ridotta con il trattamento dell'embolia polmonare stessa; tuttavia, la presenza di tali versamenti nell'embolia polmonare è correlata alla gravità dell'embolia e alla comparsa di infarto polmonare. Inoltre, in quest'ambito tipicamente si ha lo sviluppo di versamenti di natura essudativa, frequentemente emorragici, associati a una marcata iperplasia mesoteliale alla biopsia pleurica, che si sospettano alla clinica poiché caratterizzati da un'apparente discrepanza tra il volume del versamento, che spesso non è molto grande, e la grave dispnea che lo accompagna.

Scopenso cardiaco congestizio	trasudato	<ul style="list-style-type: none"> - Storia di malattia cardiaca - Edema, ipossia
Cancro	essudato	<ul style="list-style-type: none"> - Storia di neoplasia (polmone, mammella, linfoma) - Massa intratoracica
Polmonite parapneumonica	essudato	<ul style="list-style-type: none"> - Tosse - Febbre - infiltrato
Embolismo polmonare	Trasudato o essudato	<ul style="list-style-type: none"> - Dispnea - Immobilizzazione - Dolore toracico

Tabella 2: diagnosi differenziale tra le cause principali di versamento pleurico

Un'altra causa di versamento pleurico è rappresentata dall'ipertensione polmonare, infatti il 21% dei pazienti con ipertensione polmonare idiopatica e familiare (iPAH e fPAH) presenta un versamento pleurico, perlopiù unilaterale.

In aggiunta, vi sono malattie rare che causano versamento pleurico, tipicamente di natura essudativa: il 30-50% dei pazienti con lupus eritematoso sistemico presenta un versamento per cui si parla di "polisierosi", in aggiunta, non di rado tale manifestazione è presente anche nella granulomatosi con poliangiite (malattia di Wegener), artrite reumatoide e granulomatosi a cellule di Langerhans¹.

Infine, in considerazione dell'invecchiamento della popolazione sono in aumento le forme di versamento pleurico caratterizzate da multimorbilità seppur ad oggi, soprattutto in presenza di versamento pleurico inspiegabile, si cerca di ricondurre tale manifestazione ad un'unica causa, approccio tuttavia considerato esageratamente semplicistico; a conferma di ciò, è stato condotto uno studio osservazionale prospettivo in cui Bintliffe et al. hanno riscontrato come in 126 pazienti con versamento pleurico, mentre nel 70% dei casi si ritrovava effettivamente una causa unica, nel restante 30% dei casi si sono individuate forme di versamento pleurico in realtà associate ad eziologia multipla¹². In ogni caso il versamento multifattoriale resta, ad oggi, un'importante sfida dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

EZIOPATOGENESI DEL VERSAMENTO PLEURICO

Il versamento pleurico non è altro che un accumulo di liquido nello spazio pleurico, di conseguenza esso si sviluppa quando la quantità di liquido pleurico prodotta sovrasta quella riassorbita; ciò può accadere per un aumento reale della produzione di liquido o per una riduzione della capacità di riassorbimento o per una combinazione di due fattori.

Nel dettaglio, vi sono numerosi meccanismi implicati nella formazione del versamento pleurico:

- Aumento della pressione idrostatica capillare nella circolazione sistemica e/o polmonare, come nell'insufficienza cardiaca congestizia o nella sindrome da vena cava superiore;

- Riduzione della pressione colloidale-osmotica del sangue, come nella ipoalbuminemia dovuta a sindrome nefrosica o nella cirrosi epatica;
- Aumento della permeabilità capillare, come nelle patologie infiammatorie, infezioni, patologie neoplastiche, trauma, infarto polmonare, ipersensibilità ad un farmaco, uremia, pancreatite;
- Alterata permeabilità delle membrane pleuriche, come nell'infiammazione, neoplasie, embolia polmonare;
- Ostruzione linfatica con blocco del riassorbimento, meccanismo principale nelle patologie neoplastiche, e di alcuni traumi;
- Movimento del fluido da edema polmonare attraverso la pleura viscerale;
- Riduzione della pressione nello spazio pleurico, dovuto all'incapacità del polmone di espandersi completamente durante il periodo di inspirazione, noto come "polmone incarcerato" (estesa atelettasia causata da un bronco ostruito o per fibrosi polmonare);
- Aumento del liquido peritoneale, con migrazione attraverso il diaframma per via linfatica o per difetto strutturale, come nella cirrosi o dialisi peritoneale;

Una modalità più rara di formazione del liquido è quella secondaria all'aumento della negatività intrapleurica da collasso del polmone (pneumotorace) o secondaria a resezione parenchimale maggiore (lobectomia o pneumonectomia). Ciò determina un gradiente pressorio a favore del cavo pleurico con formazione di versamento, che peraltro, almeno nei casi secondari a resezione polmonare, appare come una risposta fisiologica dell'organismo al fine di riempire uno spazio "vuoto" (cosiddetto cavo pleurico residuo).

Infine, uno stravasamento diretto di liquido in cavo pleurico può verificarsi in caso di rottura di un vaso sanguigno (emotorace) o linfatico (chilotorace), secondario a trauma, neoplasia o iatrogeno.

La pleura può essere interessata da numerose patologie, di tipo infiammatorio, immunitario o neoplastico.

In particolare, la pleurite è intesa come un processo infiammatorio a carico dei foglietti pleurici; essa è una condizione che, da un punto di vista eziologico, può essere primitiva della pleura o secondaria a patologie polmonari o sistemiche, come la pleurite uremica.

In ogni caso la pleurite è spesso associata a versamento pleurico mentre le forme di pleurite senza versamento (per cui si parla di pleurite ‘secca’ o ‘fibrinosa’) sono rare e tipicamente associate a infezioni virali o a connettivopatie.

Dato che il versamento pleurico può ritrovare alla base numerose cause diverse, sia benigne che maligne, nella diagnosi eziologica di tale versamento risulterà conveniente domandarsi in primis se tale accumulo di liquido nel cavo pleurico sia di natura essudativa o trasudativa¹³. Queste due forme, oltre a differenziarsi chiaramente per la composizione, si distinguono in base al meccanismo di formazione alla base seppur, in alcuni casi, il versamento può presentare contemporaneamente aspetti sia di trasudato sia di essudato.

I trasudati sono caratterizzati da un basso contenuto proteico (< 3 g/dL) dove per definizione la pleura sarà normale. Tale tipologia di versamento pleurico si sviluppa a causa di un aumento della pressione idrostatica o di una riduzione della pressione colloid-osmotica, tuttavia, la causa alla base può essere rappresentata anche dal movimento di fluido dagli spazi peritoneali o dall’infusione iatrogena nello spazio pleurico da cateteri venosi centrali. Nel dettaglio, le cause più frequenti di versamenti pleurici trasudativi sono quindi:

- Scompenso cardiaco
- Cirrosi epatica
- Ipoalbuminemia
- Atelettasia
- Dialisi peritoneale
- Ipotiroidismo
- Stenosi mitralica
- Embolia polmonare (dove il versamento può essere anche essudativo)
- Sindrome nefrosica

Viceversa, gli essudati sono caratterizzati da un accumulo di liquido nel cavo pleurico ad alto contenuto proteico (> 3 g/dL) e in presenza di questi l’anatomia pleurica è tipicamente sovvertita. I versamenti di natura essudativa si vengono a determinare a seguito di un’alterazione della permeabilità capillare o di un’ostruzione linfatica, di

conseguenza sono prodotti da una varietà di condizioni infiammatorie dove normalmente richiedono una valutazione o un trattamento più esteso rispetto alla controparte trasudativa. Nel dettaglio cause frequenti di versamenti pleurici di natura essudativa sono:

- Neoplasie
- Polmoniti
- Embolia polmonare
- Tubercolosi

Vi sono poi cause meno frequenti, ma comunque importanti, di essudati pleurici quali:

- Connettivopatie
- Effusioni pleuriche benigne asbesto-correlate
- Pancreatiti
- Versamenti infiammatori post-chirurgia da bypass coronarico
- Chilotorace
- Farmaci (Beta-bloccanti, Amiodarone, Bleomicina, Ciclofosfamide, MTX, Valproato, Itraconazolo, Simvastatina, Propiltiouracile, Aciclovir, Immunoglobuline ev, fattori di stimolazione granulocitaria)

ESSUDATO	TRASUDATO
AUMENTO PERMEABILITÀ DELLA SIEROSA <ul style="list-style-type: none"> • Tumori • Infezioni • Collagenopatie • Farmaci 	AUMENTO PRESSIONE IDROSTATICA <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza cardiaca • Pericardite costrittiva
DIMINUZIONE DRENAGGIO LINFATICO <ul style="list-style-type: none"> • Tumori • Fibrinosi • Linfangioleiomiomatosi (LAM) 	DIMINUZIONE PRESSIONE ONCOTICA <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome nefrosica • Cirrosi epatica • Ipoalbuminemia
PASSAGGIO TRANSDIAFRAMMATICO <ul style="list-style-type: none"> • Ascenso subfrenico • Pancreatite • Carcinosi peritoneale 	PRESSIONE NEGATIVA INTRAPLEURICA <ul style="list-style-type: none"> • Atelettasia • Polmone incarcerato
	PASSAGGIO TRANSDIAFRAMMATICO <ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Dialisi peritoneale • Uropatia ostruttiva

Tabella 3: meccanismi patogenetici di Essudato e Trasudato

Di conseguenza, di fronte a un paziente con un essudato in cui si sono escluse le cause più frequenti sarà fondamentale l'anamnesi farmacologica alla ricerca di farmaci pleurotossici; viceversa, nell'iter diagnostico di versamenti maligni, sarà possibile fare riferimento all'esame citologico i cui valori di sensibilità e specificità varieranno in base al tipo di tumore e al suo grado di esfoliazione cellulare nel cavo pleurico mentre, nei versamenti parapneumonici, sarà utile l'esame colturale del liquido pleurico che presenta una sensibilità ridotta per quanto riguarda la ricerca del batterio tubercolare e che tipicamente, nel sospetto di pleuriti infettive, è associato alla biopsia pleurica. Infine, per quanto riguarda il chilotorace, è bene ricordare come quest'ultimo sia rappresentato da un versamento pleurico costituito da liquido lattescente e sterile, tipicamente ricco di chilomicroni con trigliceridi alti e colesterolo basso (da distinguere dallo

pseudochilotorace in cui si hanno trigliceridi bassi e colesterolo alto), che si sviluppa a partire da una compromissione del sistema linfatico di drenaggio dovuta ad un'ostruzione del dotto toracico alla cui base possiamo ritrovare numerose cause (linfomi, cause iatrogene come interventi di chirurgia cardiaca, epatica o toracica, ecc).

PROGNOSI

Nel versamento pleurico, la prognosi è strettamente dipendente dalla causa scatenante, ma una diagnosi e un trattamento tempestivo migliorano l'evoluzione del quadro clinico, viceversa una diagnosi eziologica tardiva aumenta il tasso di mortalità e morbilità. In ogni caso, la rilevanza prognostica del versamento è estremamente variabile: si va da forme innocue, come nei casi in cui il versamento è solamente un reperto radiologico di accompagnamento durante una polmonite virale, fino ad arrivare a forme molto gravi, come nel caso di versamenti secondari a embolia polmonare.

I versamenti pleurici non maligni non di rado sono indicatori di una prognosi sfavorevole. Nello scompenso cardiaco, la presenza di versamento pleurico, oltre a determinare la necessità di eseguire la toracentesi se altamente sintomatico, correla a un maggior rischio di riospedalizzazione e ad una maggiore mortalità entro un anno¹⁴. Analogamente, il versamento parapneumonic, la cui incidenza è maggiore in età pediatrica e in caso di polmoniti da batteri aerobi Gram +, rappresenta un fattore che complica un quadro di polmonite¹⁵, infatti si è rilevato come i tassi di mortalità e morbosità nei pazienti con polmonite e versamento pleurico sono superiori a quelli in pazienti con sola polmonite, pertanto i versamenti parapneumonici, quando riconosciuti e trattati prontamente, in genere vanno incontro a risoluzione senza conseguenze significative ma se non trattati o trattati in maniera inappropriata i versamenti possono portare a empiema, fibrosi costrittive e sepsi.

Infine, la sopravvivenza media in presenza di versamento pleurico maligno varia tra i 3 e i 12 mesi in base allo stadio e al tipo del tumore primario nonché in base al performance status del paziente¹⁶. In quest'ambito, versamenti neoplastici più sensibili alla chemioterapia, come nel linfoma o nel cancro mammario, sono associati a una

sopravvivenza maggiore, soprattutto rispetto ai tumori polmonari e al mesotelioma pleurico.

CLINICA

I sintomi della pleurite in assenza di versamento pleurico sono dolore toracico di tipo pleurico, tosse secca e stizzosa e, se si tratta di una patologia infettiva, la febbre. Il dolore pleurico, sintomo di irritazione flogistica della pleura parietale, è di tipo puntorio trafittivo, localizzato all'emitorace corrispondente, più spesso basale, irradiato alla spalla omolaterale in caso di interessamento della pleura diaframmatica. Tale dolore può esacerbarsi con la tosse e con gli atti del respiro e questo si ripercuote sulla dinamica respiratoria, che a scopo antalgico assume caratteri di superficialità e maggiore frequenza. Spesso il dolore tende a ridursi nei casi di versamento pleurico abbondante, per allontanamento dei foglietti pleurici. L'esame obiettivo del torace evidenzia la presenza di sfregamenti pleurici basali omolaterali, da differenziare rispetto ai crepitii polmonari. Dolore e sfregamenti sono dovuti al fatto che, in assenza di versamento, i due foglietti pleurici infiammati sfregano l'uno contro l'altro durante i movimenti della respirazione. La tosse è dovuta alla stimolazione delle terminazioni nervose sulla superficie della pleura infiammata. Non è presente difficoltà respiratoria, se non una dispnea di tipo antalgico, di solito lieve, che porta il paziente a compiere atti respiratori superficiali. In caso si sospetti una patologia virale si può ricercare la presenza di altre infiammazioni virali, come infezioni delle vie respiratorie, rinite, sinusite, otite, faringo-tonsillite.

La pleurite però è di solito associata al versamento pleurico. La sintomatologia correlata alla presenza del versamento pleurico varia a seconda della quantità di liquido presente nel cavo pleurico e alla patologia di base che lo determina. A parte i casi asintomatici (quindi in presenza di una modesta quantità di liquido pleurico), il sintomo più frequente e principale è la dispnea, dapprima sotto sforzo poi anche a riposo, se la quantità del liquido pleurico aumenta, viceversa tale sintomo può ridursi a seguito di toracentesi; la dispnea è in relazione alla compressione esercitata dal liquido sul parenchima polmonare che altera la meccanica respiratoria e riduce la capacità ventilatoria. Il dolore e la tosse sono meno intensi o assenti, poiché i due foglietti non sono a contatto a causa della separazione da parte della raccolta liquida.

Altri sintomi correlati a versamento pleurico sono astenia e ridotta qualità del sonno, inoltre, poiché il versamento pleurico trova sempre una malattia sottostante, potremmo rilevare altre manifestazioni tipiche del quadro che rappresenta la causa del versamento stesso.

In ogni caso, prima della comparsa dei sintomi di versamento, possono instaurarsi dei meccanismi di compenso quali l'appiattimento del diaframma, la deviazione controlaterale delle strutture mediastiniche e l'espansione dell'emitorace. Questi sono tutti meccanismi volti a espandere lo spazio disponibile per il polmone in maniera tale che quest'ultimo possa essere comunque ventilato.

In conclusione, il dolore toracico e la dispnea sono pertanto i sintomi più frequenti, rispettivamente, nel corso di pleurite e versamento pleurico; tuttavia, alcuni versamenti pleurici sono per lo più asintomatici e sono riscontrati solo durante un accurato esame obiettivo o eseguendo una radiografia del torace.

DIAGNOSI

Comprendendo come, nella diagnosi di versamento pleurico, la prima domanda da porsi è se il versamento pleurico è di natura trasudativa o essudativa, l'iter diagnostico comprenderà i seguenti step.

a) ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo del torace risulta essere di fondamentale importanza diagnostica, soprattutto nel caso in cui sia presente un versamento di una certa entità nonché nei casi di pazienti con versamento pleurico asintomatico; in quest'ambito la rilevazione di un suono ottuso alla percussione e l'analisi del fremito vocale tattile rappresentano i reperti rilevabili all'esame obiettivo più utili nella diagnosi di versamento pleurico¹⁷.

All'ispezione si può evidenziare, oltre al respiro frequente e superficiale, una ipoespansione ed ipomobilità dell'emitorace colpito, ma soltanto per versamenti di grande volume. I pazienti con pleurite fibrinosa e versamenti di modesta entità che provocano intenso dolore puntorio, ben localizzato, tendono ad assumere un decubito sul lato sano a scopo antalgico (al fine di limitare la stimolazione dolorosa). Al contrario, i pazienti con versamento pleurico abbondante assumono un decubito sul lato interessato

al fine di limitare la compressione sul polmone sano e sugli organi mediastinici, situazione che riduce il ritorno venoso al cuore con conseguente aumento del grado di dispnea.

Nel paziente seduto, o in piedi, un versamento pleurico libero si raccoglie declive e si dispone secondo la linea di Damoiseau-Ellis, curva a convessità superiore con l'apice sulla linea ascellare posteriore-media. Questa particolare disposizione nel liquido nel cavo pleurico è dovuta al fatto che la pressione negativa endopleurica è maggiore nelle regioni laterali e il liquido ne subisce l'attrazione, cosicché il margine superiore del liquido sale a partire dalla colonna vertebrale fino alla linea ascellare posteriore-media per poi ridiscendere anteriormente. Questa disposizione è tipica dei versamenti essudatizi, mentre i trasudati tendono a disporsi secondo una linea più orizzontale. Affinché un esame obiettivo del torace sia efficace per diagnosticare un versamento pleurico è necessario che il paziente sia in posizione seduta.

Date queste evidenze scientifiche, alla palpazione del torace, la presenza di un versamento cospicuo può essere evidenziata, dalla riduzione o abolizione del fremito vocale tattile, a causa dell'interposizione di liquido tra i due foglietti. Tale reperto obiettivo è rilevabile nelle zone declivi del torace, per ragioni di gravità, mentre il fremito vocale tattile risulta conservato superiormente al versamento.

Alla percussione del torace si può svelare un'ottusità plessica localizzata nella zona interessata. Inoltre, alla percussione è possibile rilevare lo spostamento del confine dell'ottusità del versamento pleurico, in conseguenza al cambiamento del decubito del paziente (es. nel passaggio dalla posizione seduta al decubito laterale dal lato del versamento). Se sono presenti aderenze pleuro-polmonari, come esito di pregressi processi pleuritici, il versamento si localizza dove il parenchima è libero da aderenze e può lasciare spazio all'accumulo del liquido stesso, per cui si parla di versamento saccato. In questo caso l'esame obiettivo risulterà patologico in zone circoscritte dell'emitorace, rendendo dunque la diagnosi decisamente più difficile.

L'auscultazione del torace può presentare differenti reperti a seconda che la pleurite sia solo di tipo fibrinoso o che sia accompagnata da un cospicuo versamento. Nel primo caso, infatti, l'attrito tra i due foglietti pleurici, dovuto al processo infiammatorio, genera degli sfregamenti auscultabili nella regione circoscritta interessata. Nel caso in cui sia presente

un versamento rilevante, l'auscultazione evidenzierà una riduzione o completa abolizione del murmure vescicolare in corrispondenza della regione più declive del versamento, mentre al limite superiore dello stesso è possibile apprezzare un soffio bronchiale caratteristicamente attutito dovuto alla compressione del polmone schiacciato dal versamento.

b) IMAGING

1. Radiografia del torace

In caso di sospetto versamento pleurico, l'esame più frequentemente eseguito nonché l'indagine di primo livello per rapidità di esecuzione, basso costo e accuratezza diagnostica, è una radiografia del torace eseguita in proiezione postero-anteriore e laterale, la quale permette di confermare la presenza di liquido pleurico e stimarne l'entità. In quest'ambito l'esame potrebbe essere eseguito anche in decubito laterale in maniera tale da aumentare la sensibilità della radiografia che riuscirà a rilevare anche versamenti di dimensioni minori mentre una radiografia eseguita in posizione supina potrebbe mascherare anche versamenti di grande entità.

In ogni caso, il riscontro più frequente è l'annullamento dell'angolo costo-frenico posteriore alla radiografia laterale del torace, quando la quantità di liquido è pari a 50 ml. Se la quantità di versamento è superiore, circa 200 ml, si può altresì apprezzare l'annullamento dell'angolo costo-frenico laterale alla radiografia postero anteriore. Tuttavia, se la quantità di liquido è pari o superiore a 500 ml, l'immagine più tipica di versamento pleurico è la presenza di un'opacità omogenea dalla concavità superiore (menisco pleurico).

Altre possibilità, più tipiche sono l'elevazione di un emidiaframma nel versamento subpolmonare o l'opacizzazione di un intero emitorace con dislocazione controlaterale del mediastino a fronte di un versamento massivo.

La radiografia standard, oltre a confermare la presenza del versamento, valutarne la distribuzione e l'entità (modesto: 1/3 emitorace; discreto: 2/3; massivo: opacamento completo con dislocazione controlaterale delle strutture mediastiniche) consente anche di rilevare eventuali altre alterazioni, quali lesioni del parenchima polmonare, aumento dell'ombra cardiaca, che possono essere di aiuto nell'orientamento diagnostico.

Il versamento pleurico bilaterale è comunemente espressione di insufficienza cardiaca. Nel caso di un versamento massivo, la causa più frequente è la patologia neoplastica (55%), seguita dalla pleurite parapneumonica o dall'empima (22%) e dalla tubercolosi (TB) (12%). I versamenti saccati sono conseguenti alle adesioni tra superfici pleuriche contigue, si verifica più frequentemente in condizioni che causano intense infiammazioni pleuriche, come empiemi, emotorace o pleurite tubercolare. Quando la radiografia evidenzia la presenza di un idropneumotorace, debbono essere ipotizzate le seguenti possibilità: fistola bronco pleurica, infezione sostenuta da microrganismi producesti gas, ernia diaframmatica, rottura esofagea.



Figura 2: versamento pleurico sinistro di modesta entità

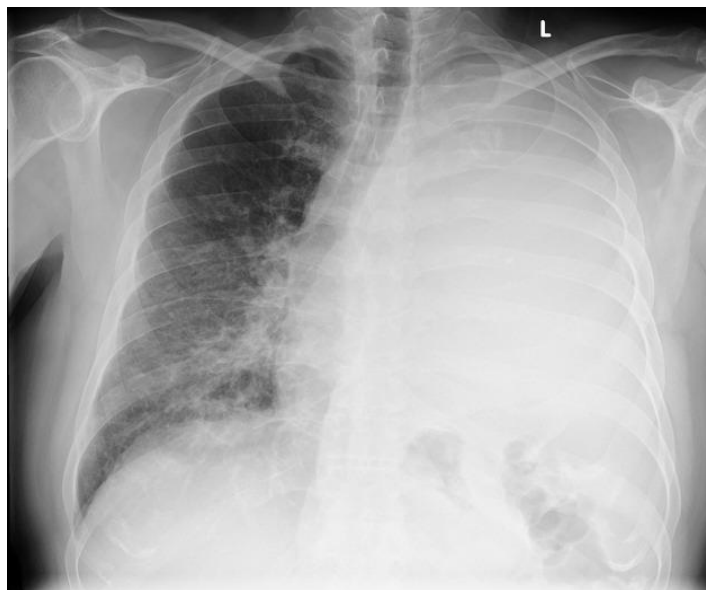


Figura 3: versamento pleurico massivo di sinistra con deviazione mediastinica controlaterale

2. Ecografia toracica

Negli ultimi decenni l'ecografia toracica ha acquisito un ruolo fondamentale nella diagnostica della patologia pleuropolmonare. I vantaggi di tale metodica diagnostica sono rappresentati dalla maneggevolezza, dal basso costo, dall'assenza di radiazioni ionizzanti e soprattutto dalla possibilità di eseguire l'esame al letto del paziente con un'immediata acquisizione delle immagini. Nell'identificazione di versamenti minimi, l'ecografia si è dimostrata superiore alla radiografia, con una sensibilità pari al 100% per versamenti di 100 ml, inoltre rispetto alla radiografia del torace permette una miglior differenziazione tra ispessimenti pleurici e versamenti pleurici saccati.

Oltre alla semplice identificazione del versamento pleurico, l'ecografia toracica, in quest'ambito, va a valutare poi numerosi aspetti. Nel dettaglio, l'ecografia permette di rilevare la presenza dello sliding pleurico e quindi del cosiddetto 'segno della tenda' (curtain sign) nonché lo spessore pleurico, tramite lo studio della linea pleurica, e quindi la presenza di eventuali noduli pleurici di natura neoplastica che tipicamente hanno scorrimento concorde col movimento del polmone e possono presentare delle linee di rinforzo posteriori. In aggiunta, tale esame permette di valutare l'entità del versamento in

base agli spazi intercostali occupati (lieve: 1 spazio intercostale; moderato: 2 spazi intercostali; abbondante: >3 spazi intercostali) e l'aspetto del liquido pleurico; il liquido pleurico, che può apparire anecogeno, può presentarsi come un versamento organizzato saccato quando si identificano fili e setti di fibrina oppure come un versamento organizzato non saccato quando presenta un'iperecogenicità eterogena oppure può avere un aspetto omogeneamente iperecogeno. Un versamento che si presenta con un'importante iperecogenicità richiede una toracentesi immediata per la differenziazione tra empiema ed emotorace. Gli aspetti che suggeriscono malignità includono ispessimento pleurico parietale maggiore di 1 cm, nodularità pleurica e spessore diaframmatico maggiore di 7 mm (sensibilità 42% e specificità 95% per ciascun criterio). L'ecografia toracica non è solamente utile in fase diagnostica infatti è usata come guida nel posizionamento di un drenaggio, è l'esame alla base della valutazione della presenza di pleurodesi oppure della presenza di emotorace o pneumotorace nel paziente traumatizzato e infine è considerata un esame fondamentale per l'identificazione di sedi appropriate per l'esecuzione di una biopsia pleurica o di una toracentesi.

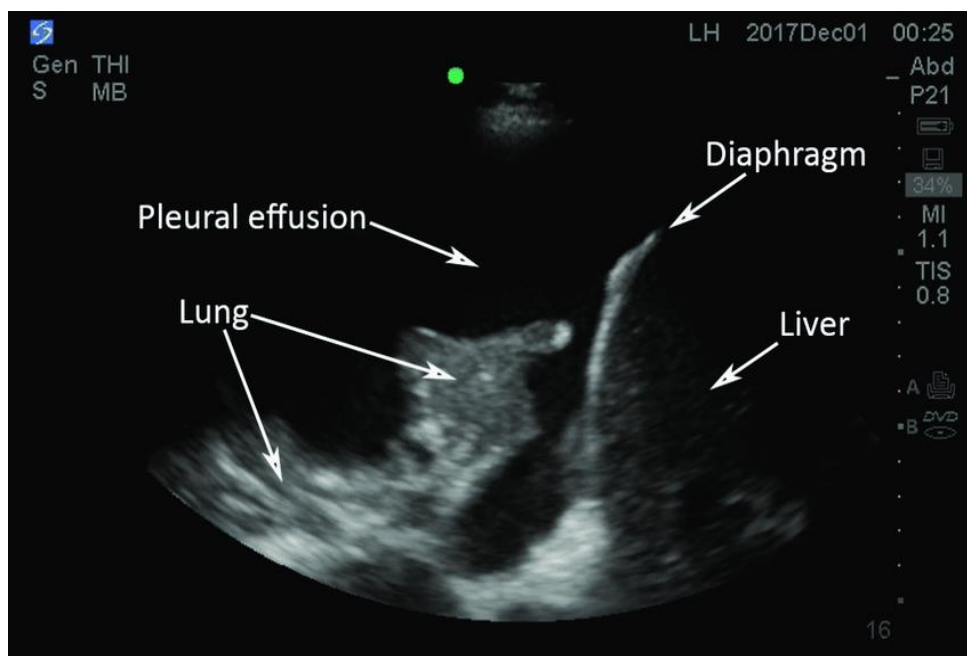


Figura 4: versamento pleurico rilevato all'ecografia toracica

3. Tomografia computerizzata

La TC del torace nell'iter diagnostico di un versamento pleurico è un'eccellente metodica per la rilevazione di versamenti di piccola entità ma generalmente è considerata un'indagine integrativa che permette di evidenziare, oltre alla quantità del liquido e a eventuali sacchature, anche dati sullo spessore dei foglietti pleurici nonché dati riguardanti le caratteristiche del liquido sulla base della densità. Soprattutto può evidenziare la causa eziopatogenetica che determina il versamento stesso quando è presente un'anomalia polmonare (una polmonite, una neoplasia polmonare, pleurica, un ascesso, un'atelettasia) o mediastinica, non sempre facilmente individuabili alla radiografia standard del torace perché mascherate dal versamento; inoltre permette anche la rilevazione di cause sottodiaframmatiche di versamento (come per esempio un ascesso sottodiaframmatico). La TC favorisce la diagnosi differenziale tra forme benigne e maligne di versamento dove reperti TC suggestivi di malignità sono: ispessimento pleurico circonferenziale maggiore di 1 cm o con aspetto mammellonato della pleura; nodularità pleuriche; coinvolgimento pleurico mediastinico. Inoltre, l'esame può essere esteso ad altri organi o apparati sia nell'ambito di una stadiazione di una patologia già diagnosticata o per la ricerca di altre condizioni patologiche extrapolmonari.



Figura 5: versamento pleurico rilevato alla TC

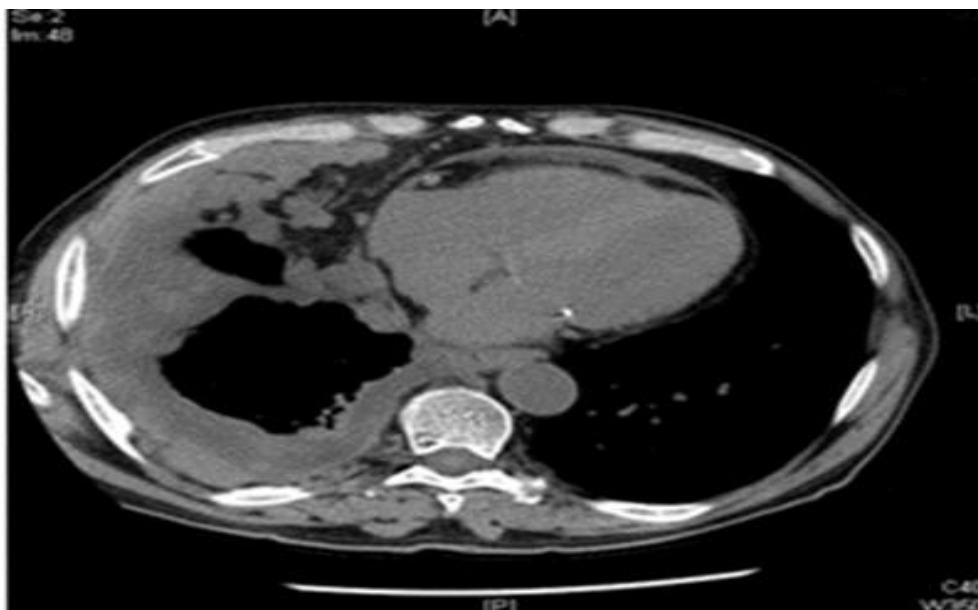


Figura 6: Marcato ispessimento pleurico

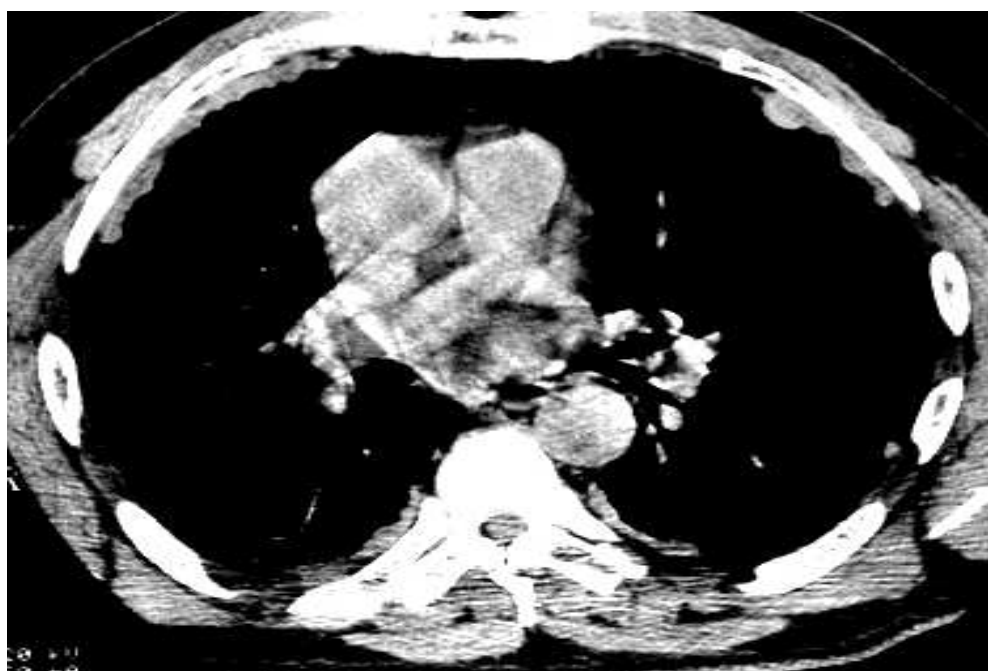


Figura 7: Noduli pleurici

4. Risonanza magnetica

La risonanza magnetica del torace è un esame attualmente poco soddisfacente per gli elevati costi, per le tempistiche maggiori rispetto alle altre metodiche e per la bassa sensibilità dovuta ad artefatti di movimento.

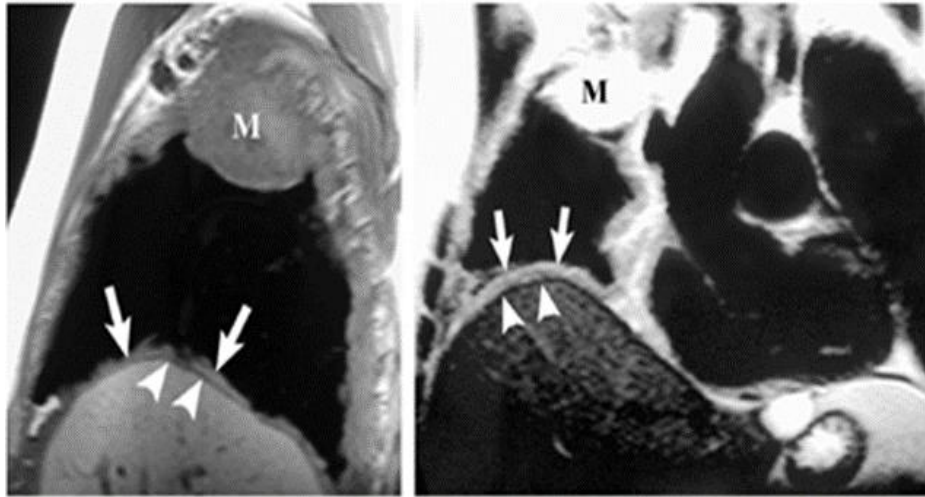


Figura 8: mesotelioma pleurico rilevato alla RMN

5. Tomografia a emissione di positroni (TC-PET)

L'utilizzo del 18-fluorodesossiglucosio (18-FDG) porta la tomografia a emissione di positroni ad essere utile per differenziare forme benigne da forme maligne di versamento pleurico. Tuttavia, il ruolo della TC-PET in quest'ambito è ancora dibattuto e inoltre anche per questa metodica non mancano i falsi positivi¹⁸. Le principali condizioni che determinano falsi positivi alla TC-PET sono quadri pleuropolmonari: pleuriti parapneumoniche, empiema, pleuriti tubercolari o pleurodesi chimica. In aggiunta, si può evidenziare come la TC-PET risulti essere un esame sofisticato che, valutando il metabolismo dei tessuti, permette anche di definire la sede appropriata per l'esecuzione di una biopsia pleurica soprattutto in caso di ispessimenti della pleura stessa.

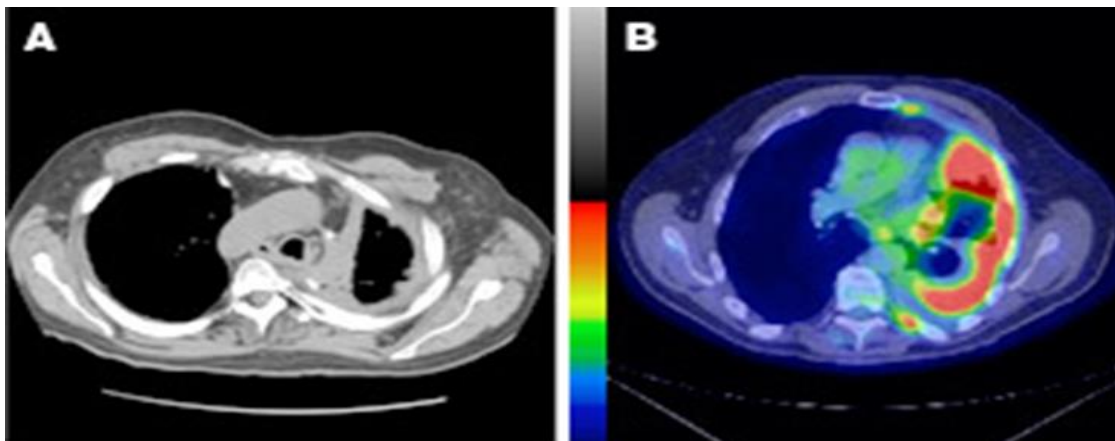


Figura 9: Esame TC e correlazione con PET

c) TORACENTESI E ANALISI DEL LIQUIDO PLEURICO

Una volta identificato il versamento, è fondamentale determinarne la natura e quindi distinguere versamenti di natura essudativa da quelli di natura trasudativa per cui sarà necessaria l'esecuzione della toracentesi con successiva analisi del campione di liquido pleurico.

La toracentesi rappresenta una metodica di agoaspirazione mininvasiva che in mani esperte è a basso rischio di complicanze. Tale procedura ha scopo sia diagnostico che terapeutico. Essa infatti consente di prelevare, mediante un ago inserito direttamente nella cavità pleurica, campioni di liquido per l'esecuzione di esami chimico/fisici, culturali e/o citologici; d'altro canto, consente di alleviare i sintomi dovuti al versamento stesso, caso in cui viene definita toracentesi evacuativa.

La toracentesi è una procedura generalmente considerata sicura ma che può associarsi a complicanze che determinano un aumento della morbilità, mortalità e dei costi sanitari; tuttavia, ad oggi tali complicanze sono rare e il rischio è estremamente influenzato dall'esperienza dell'operatore e dall'utilizzo dell'ecografia transtoracica come guida durante il prelievo. Nel dettaglio, le complicanze più frequenti sono la puntura dei vasi intercostali con conseguente emotorace, lo sviluppo di pneumotorace e, più raramente, la formazione di un edema polmonare da riespansione¹⁹, complicanza da sospettare se vi è la comparsa di tosse insistente e dispnea durante l'aspirazione ma che in ogni caso è poco

frequente infatti presenta un'incidenza dello 0,5% con la rimozione di volumi maggiore di 1 litro per cui è opportuno evitare il drenaggio repentino di grandi quantità di liquido e optare per una sottrazione frazionata, specie se il versamento è presente da diverso tempo. Un'incidenza pari allo 0,5% è riportata anche per la reazione vasovagale, tanto da rendere superflua la premedicazione con atropina.

Non esistono controindicazioni assolute all'esecuzione di una toracentesi quando si adotta un corretto protocollo operativo e quando si procede al monitoraggio cardiorespiratorio. Particolare cautela va posta in pazienti con insufficienza renale con creatinemia maggiore di 6 mg/dl e nei pazienti con alterazione della coagulazione, in particolare quando i valori del tempo di protrombina e di tromboplastina parziale attivata sono maggiori di due volte il valore normale di riferimento, o quando la conta delle piastrine è inferiore a 25.000/mm³, per il rischio di provocare complicanze emorragiche²⁰. Altre controindicazioni relative sono l'utilizzo della ventilazione meccanica a pressione positiva, per il maggior rischio di pneumotorace, nonché l'Herpes Zoster cutaneo-toracico o altre infezioni della parete toracica, casi in cui sarà necessario evitare di pungere il paziente nelle zone interessate. In ogni caso bisognerà sempre valutare il rapporto rischio-beneficio ricordando che tali controindicazioni, con l'avvento della toracentesi eco-guidata, sono diventate ancor più relative.

In passato, la toracentesi si effettuava con metodo percussivo, oggi, invece, le linee guida raccomandano l'esecuzione della toracentesi eco-guidata. L'utilizzo dell'ecografia transtoracica nell'esecuzione di una toracentesi riduce il tasso di complicanze rispetto al tradizionale metodo di percussione, infatti la letteratura evidenzia come il rischio di pneumotorace sia passato da un valore pari al 18%, nella toracentesi con metodo percussivo, ad un valore del 3%, nella toracentesi eco-guidata; tra l'altro l'ausilio dell'ecografia nell'esecuzione della toracentesi ha praticamente azzerato il numero di tentativi falliti di toracentesi che, in precedenza, con il metodo percussivo, si presentavano nel 33% dei casi²¹.

L'ecografia transtoracica (TUS) può essere impiegata in due modi diversi quando si esegue una toracentesi: come metodo di riferimento per identificare il sito migliore dove effettuare la puntura; come guida in tempo reale per monitorare da vicino l'intera procedura mediante la visualizzazione continua dell'ago. Inoltre, poiché la metodica ad

ultrasuoni consente di effettuare una diagnosi sulla natura del versamento, è possibile decidere a priori quale calibro di ago utilizzare (ad esempio un ago da 20 G se il versamento è anecogeno, mentre un versamento corpuscolato potrebbe richiedere l'uso di un ago più grande da 18 G). In particolare, l'ecografia transtoracica prima della toracentesi consente l'identificazione del sito migliore per eseguire la procedura e la misurazione della profondità degli organi adiacenti al fine di evitare lesioni d'organo durante la puntura mentre lo studio ecografico, prima e dopo la toracentesi, può anche permettere di identificare immediatamente la presenza o l'assenza di uno pneumotorace iatrogeno e di rilevare, precocemente, un eventuale emotorace post-procedurale evidenziando un riaccumulo fluido complesso o iperecogeno dopo la procedura.

In conclusione, la toracentesi eco-guidata risulta una procedura efficace, semplice, ripetibile, che può essere eseguita al letto del paziente e sicura, in quanto riduce notevolmente il rischio di complicanze procedurali; in particolare l'ecografia è indicata in caso di versamenti piccoli, plurisaccati o con disposizione atipica, casi in cui la toracentesi senza l'ausilio degli ultrasuoni sarebbe estremamente più rischiosa. D'altro canto, il principale limite associato all'utilizzo dell'ecografia durante la toracentesi è l'allungamento delle tempistiche procedurali; tuttavia, tale limite è più che accettabile considerando la notevole riduzione dei costi sanitari derivante dalla drastica riduzione dell'incidenza di complicanze associate alla toracentesi, come lo pneumotorace, ottenuta grazie all'utilizzo degli ultrasuoni in quest'ambito.

In ogni caso, il prelievo si esegue con il paziente seduto, con il braccio omolaterale al lato da pungere sollevato per divaricare il più possibile gli spazi intercostali; la toracentesi a paziente sdraiato o supino (come il paziente ventilato) è possibile ma sarà fondamentale l'utilizzo dell'ecografia per aumentare il margine di sicurezza. Il materiale necessario all'esame è costituito da: anestetico locale (p. es., 10 mL di lidocaina all'1%), aghi di 22 gauge, siringa, soluzione antisettica con applicatori, teli, e guanti, ago da toracentesi e catetere di plastica, rubinetto a 3 vie, comodino o altre superfici per far appoggiare il paziente, contenitori appropriati per la raccolta di liquidi per gli esami di laboratorio o sacchetti di raccolta durante toracentesi terapeutica. Fase essenziale dell'esame è la scelta del punto in cui inserire l'ago (che verrà segnato con una penna in maniera tale da non essere rimosso con la successiva disinfezione) sulla base dell'immagine ecografica e la ricerca dell'ottusità plessica alla percussione; in quest'ambito è indispensabile ricordare

come il fascio neurovascolare intercostale si trova lungo il bordo inferiore di ogni costa, pertanto, l'ago deve essere posizionato sopra il bordo superiore per evitare danni al fascio neurovascolare. Inoltre la puntura, che deve essere perpendicolare alla parete toracica per compiere il tragitto più breve possibile attraverso la parete toracica, può essere eseguita uno o due spazi intercostali sopra l'ottusità plessica ma mai sotto l'ottavo spazio intercostale per evitare di danneggiare gli organi addominali ossia, soprattutto, il fegato e la milza che si sollevano durante l'inspirazione e possono arrivare fino al quinto spazio intercostale a destra (il fegato) e al nono spazio intercostale a sinistra (la milza). Successivamente, nel periodo post-toracentesi, potrà essere necessario (per esempio nel paziente sintomatico) l'esecuzione di metodiche di imaging (come la radiografia del torace o l'ecografia) per escludere l'eventuale presenza di pneumotorace, si potranno somministrare analgesici o FANS se necessario, sarà bene consigliare al paziente di segnalare qualsiasi tipo di dispnea o dolore toracico (dove la tosse è comune dopo la rimozione del liquido e non è motivo di preoccupazione) e, infine, solamente in pazienti instabili o ad aumentato rischio di scompenso dovuto a complicanze, sarà richiesto il monitoraggio (per esempio tramite pulsossimetria, ECG).

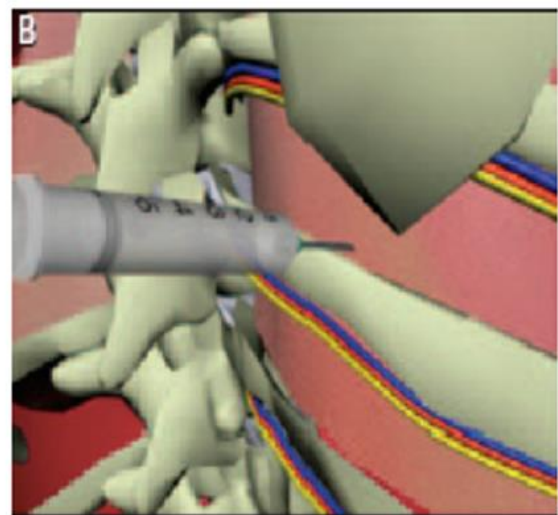
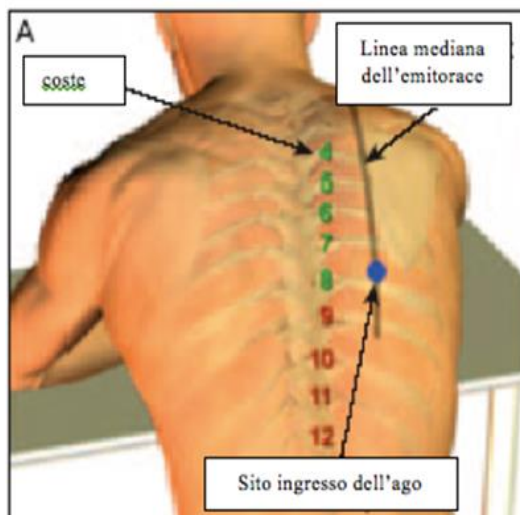


Figura 10: Posizione del paziente e punti di repere

Figura 11: Posizione dell'ago

Una volta campionato, il liquido deve essere sottoposto a tutte le indagini mirate a definirne la natura.

A. Analisi chimico-fisica del liquido pleurico

L'esame macroscopico del liquido pleurico permette di valutare l'aspetto del campione stesso, che può essere citrino, ematico, torbido-lattescente o purulento, nonché l'odore, che se putrido sarà patognomico di sovrainfezione batterica e quindi di empiema. Inoltre la rilevazione di residui alimentari è indicativa di rottura esofagea.

In ogni caso, l'esame fisico del versamento ci orienta nella diagnosi, ma saranno necessari ulteriori approfondimenti; in particolare, poiché il primo passo da eseguire è rappresentato dalla distinzione tra trasudati e essudati sarà fondamentale l'esame chimico del campione dove andremo a valutare per prima cosa se sono soddisfatti o meno i criteri di Light.

I criteri di Light permettono di individuare un versamento di natura essudativa in presenza di una o più delle seguenti caratteristiche:

- Rapporto tra quantità di proteine nel versamento e nel siero >0.5
- Rapporto tra i livelli di LDH nel versamento e nel siero >0.6
- Livelli di LDH nel versamento maggiori di 2/3 volte il limite superiore del range di riferimento nel siero

Nel dettaglio, la presenza di almeno uno dei precedenti criteri permette di definire la natura essudativa del campione, viceversa se tutti e tre i criteri non sono soddisfatti si può formulare la diagnosi di trasudato.

Tale dato è funzionale al fine di identificare i versamenti essudativi che vanno altamente studiati e monitorati poiché sottendono un ampio spettro di possibilità diagnostiche che sono gravate da maggiori e più rischiose implicazioni prognostiche; mentre se il versamento è un trasudato, non sono necessari ulteriori indagini sul liquido, ma è necessario identificare la patologia sistemica responsabile.

Ovviamente il problema della diagnosi differenziale tra trasudato ed essudato non si pone nel caso in cui il liquido evacuato sia sangue, pus o linfa, liquidi facilmente riconoscibili dall'aspetto e che non necessitano di ulteriori indagini per essere identificati. Ad oggi, è

ormai noto che se tutti e tre i criteri sono soddisfatti sarà possibile la diagnosi di essudato con una sensibilità alta (98%) ma con una specificità bassa (77%) per cui una quota di trasudati verrà erroneamente classificata come essudato. L'errata classificazione dei trasudati avviene di solito nei pazienti con insufficienza cardiaca o cirrosi epatica che assumono diuretici, infatti studi clinici hanno dimostrato che la terapia diuretica può aumentare le proteine del liquido pleurico e la lattato deidrogenasi (LDH) in modo da soddisfare i criteri per un essudato, ma di solito solo con piccolo margine. In quest'ambito, ad oggi, il gold standard negli studi sull'analisi del liquido pleurico sono il giudizio clinico e la risposta alla terapia pertanto se il paziente con un'insufficienza cardiaca ha un versamento pleurico classificato come essudato con un piccolo margine e non ci sono indizi di una causa essudativa sottostante, è ragionevole trattare l'insufficienza cardiaca e determinare se sono necessarie ulteriori indagini se il versamento non migliora; d'altro canto vi sono studi che rilevano come in questi pazienti l'errore può essere smascherato dosando i livelli di NT-proBNP nel liquido pleurico^{22,23}.

In conclusione, il margine di errore relativo all'utilizzo dei criteri di Light per la diagnosi differenziale tra trasudati e essudati è considerato accettabile pertanto, seppur sono passati ormai più di 50 anni dall'introduzione di tali criteri, questi sono ancora ad oggi un punto di riferimento nell'iter diagnostico del versamento pleurico e in futuro non sarà necessario concentrare gli sforzi sullo sviluppo di nuove tecniche per la classificazione del versamento pleurico ma sullo sviluppo di accortezze per migliorare il tasso di trasudati erroneamente classificati come essudati con i criteri di Light²⁴.

Light's Criteria		
	Transudate	Exudate
Pleural:Serum Protein	< 0.5	≥ 0.5
Pleural:Serum LDH	< 0.6	≥ 0.6
Pleural fluid LDH	< 2/3 upper limit of normal	> 2/3 upper limit of normal

Tabella 4: Criteri di Light

Il pH e il glucosio del liquido pleurico sono inclusi nelle linee guida cliniche comunemente utilizzate per il work-up dei versamenti pleurici, risultando rilevanti nell'inquadramento diagnostico.

La correlazione tra pH e glucosio nel liquido pleurico è stata oggetto di numerosi studi. Ad oggi, è noto che la causa dell'acidosi pleurica e del basso glucosio è legata all'elevata attività metabolica locale delle cellule infiammatorie, dei batteri o delle cellule neoplastiche. Inoltre, un aumento dello spessore dei foglietti pleurici per stati infiammatori acuti (ad esempio, infezioni), per condizioni fibrotiche croniche (ad esempio, pleurite reumatoide) o per estensione di un processo neofornativo può determinare un ridotto trasporto di idrogenioni con riduzione del pH.

Nel dettaglio, nei versamenti di natura maligna un basso valore di pH e di glucosio è espressione di un'estesa diffusione del processo maligno sulla sierosa pleurica e predice una prognosi infausta a breve termine^{25,26}. In aggiunta, alcuni studi hanno anche dimostrato che bassi livelli di glucosio predicono il fallimento della pleurodesi nei versamenti maligni²⁷; lo stesso è valido anche per bassi livelli di pH. Viceversa, un aumento di tali parametri in corso di terapia citostatica indica una risposta favorevole al trattamento.

Nei versamenti parapneumonici, bassi livelli di glucosio (<60 mg/dL) e livelli di pH <7.2 rappresentano fattori prognostici negativi dove un basso pH è più comunemente usato nella pratica clinica per guidare la necessità di drenaggio con tubo toracico e un pH <7.30 è indicativo di processi infiammatori della pleura (empiema, versamento parapneumonico complicato, neoplasie, TBC, rottura esofagea). Nel dettaglio vi è uno studio che rileva come nei versamenti parapneumonici vi è indicazione all'utilizzo di metodiche invasive per il trattamento di questi in presenza di livelli di glucosio <60 mg/dL, livelli di pH <7.2 e valori di LDH nel liquido pleurico 3 volte maggiori rispetto al limite superiore del range di riferimento nel siero²⁸.

Vi sono altre condizioni in cui si può riscontrare un basso pH e basse concentrazioni di glucosio: tubercolosi, artrite reumatoide, emotorace, rottura dell'esofago, acidosi sistemica, sindrome di Churg-Strauss, pleurite lupica.

All'esame chimico del liquido pleurico possono essere poi ricercati, in base al sospetto clinico, altri parametri come l'amilasi pleurica e i lipidi (trigliceridi e colesterolo).

Il chilotorace è una condizione che si sviluppa a partire da una compromissione del sistema linfatico di drenaggio dovuta ad un'ostruzione del dotto toracico alla cui base ritroviamo numerose cause come linfomi o cause iatrogene come interventi di chirurgia cardiaca, epatica o toracica. Il quadro clinico è caratterizzato da un versamento pleurico costituito da liquido lattescente e sterile dove l'analisi del liquido pleurico rileva bassi livelli di colesterolo con valori di trigliceridi superiori a 110 mg/dL, presenza di chilomicroni e predominanza linfocitaria alla conta cellulare. Infine, il chilotorace deve essere distinto da versamenti chiliformi o pseudochilotorace, tipico in versamenti cronici su base infiammatoria secondari a tubercolosi o ad artrite reumatoide, in cui il liquido pleurico presenterà valori di trigliceridi bassi e valori di colesterolo alti (<200 mg/dL).

In aggiunta, valori elevati di amilasi nel liquido pleurico rispetto al siero fanno sì che sia necessaria la diagnosi differenziale tra pancreatite acuta, pancreatite cronica, versamenti pleurici di natura maligna e cause più rare (polmoniti, rottura di gravidanza ectopica, idronefrosi e cirrosi); in quest'ambito, la predominanza dell'isoenzima salivare è caratteristicamente associata a rottura esofagea e a versamenti maligni, viceversa, la predominanza dell'isoenzima pancreatico è tipicamente indicativa di malattie pancreatiche.

B. Dosaggio di biomarker nel liquido pleurico

Negli ultimi decenni sta acquisendo un ruolo sempre più importante l'utilizzo di biomarker su campioni di liquido pleurico, i quali si stanno dimostrando utili nel processo decisionale e nel miglioramento dell'iter diagnostico di varie tipologie di versamento pleurico; in particolare il dosaggio di biomarcatori potenzialmente accurati su campioni di liquido pleurico per l'identificazione di casi di scompenso cardiaco, tubercolosi o neoplasie si sta dimostrando efficace nel semplificare i percorsi diagnostici clinici.

Le ultime evidenze scientifiche promuovono l'utilizzo del NT-proBNP (frammento aminoterminale del peptide natriuretico di tipo B) nel sospetto di un'origine cardiaca del versamento, in particolare tale biomarcatore risulta utile nella rilevazione di trasudati da scompenso cardiaco erroneamente classificati come essudati utilizzando i criteri di

Light. Dai dati ottenuti dalla letteratura si è rilevato come circa il 25% dei trasudati da scompenso cardiaco vengono erroneamente classificati come essudati utilizzando i criteri di Light, di questi circa l'80% mostrava livelli elevati di NT-proBNP (>1500 pg/mL), inoltre si è constatato come con livelli di NT-proBNP superiori a 1500 pg/mL è possibile fare diagnosi di scompenso cardiaco con una sensibilità del 94% e una specificità del 91%; pertanto ad oggi il dosaggio di tale biomarker appare attualmente il test di prima scelta quando si sospetta uno scompenso cardiaco, presentando tra l'altro un'accuratezza maggiore rispetto ad altri biomarcatori come il BNP (peptide natriuretico cerebrale), ST2 e il gradiente di albumina tra liquido pleurico e siero, seppur quest'ultimo rappresenta un buon sostituto quando il dosaggio di NT-proBNP non è disponibile^{22,23,29,30}.

La patogenesi del versamento tubercolare è data dalla combinazione tra un'infezione vera e propria della pleura e una risposta reattiva della stessa; in particolare, la risposta infiammatoria pleurica porta alla formazione di un essudato per aumentata permeabilità capillare e ridotto drenaggio linfatico: nelle fasi precoci il versamento è caratterizzato da un accumulo di polimorfonucleati, successivamente l'essudato si arricchisce di macrofagi e si instaura una reazione immunitaria mediata da linfociti T che vanno incontro a proliferazione e differenziazione. In quest'ambito, i macrofagi e i linfociti T, quando stimolati, rilasciano adenosina-deaminasi (ADA)³¹. Sulla base di quanto descritto, negli ultimi anni, nello studio di versamenti di sospetta origine tubercolare, ha suscitato particolare interesse la determinazione della adenosina-deaminasi (ADA), enzima sintetizzato prevalentemente in presenza di microrganismi intracellulari. In merito a ciò, la letteratura evidenzia che la rilevazione di ADA nel liquido pleurico, nella diagnosi di versamento di origine tubercolare, presenta una sensibilità del 92% e una specificità del 90%, dimostrando come tale biomarcatore, in questo ambito, presenti un'elevata accuratezza³¹; il cut-off diagnostico di ADA comunemente accettato è >35 U/L. In conclusione, il riscontro al citogramma di linfocitosi, la scarsa presenza di cellule mesoteliali e gli elevati livelli di ADA >40 U/L devono porre il sospetto di una forma tubercolare di versamento pleurico. Altri due biomarcatori hanno presentato un buon livello di accuratezza nella diagnosi di versamento pleurico tubercolare: interferon- γ (INF- γ) e interleuchina-27 (IL-27). In particolare, INF- γ presenta una sensibilità dell'89% e una specificità del 97% mentre l'IL-27 presenta una sensibilità e una specificità entrambe pari al 97%. In conclusione INF- γ e IL-27, insieme all'ADA, rappresentano ad

oggi gli unici marcatori con una elevata accuratezza nella diagnosi di versamento pleurico tubercolare, dove il dosaggio dell'ADA è maggiormente raccomandato per aspetti legati a costi minori nonché ad una più facile standardizzazione³². Tuttavia si sta valutando il ruolo di nuovi marcatori di versamento pleurico di origine tubercolare che ad oggi sembrano promettenti ma per cui comunque saranno necessari ulteriori studi in futuro; questi sono rappresentati dall'interleuchina-32 (IL-32), da C1q, dai ligandi del recettore CXCR3 (es. CXCL9, CXCL10, CXCL11) nonché dal recettore solubile dell'interleuchina 2 (sIL-2R)³³.

Il versamento pleurico essudativo comprende il versamento pleurico tubercolare (TPE), il versamento pleurico parapneumonico (PPE) e il versamento pleurico maligno (MPE). Un'adenosina-deaminasi (ADA) del liquido pleurico elevata implica tipicamente una malattia tubercolare, ma la regola potrebbe non essere applicabile a ogni singolo caso. Studi recenti hanno proposto che il rapporto tra lattato deidrogenasi (LDH) e ADA del liquido pleurico mostri un potere diagnostico superiore rispetto al solo ADA del liquido pleurico nel differenziare l'eziologia del versamento pleurico^{34,35}. In un recente studio di Chun-Yee Ho e collaboratori, sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti a toracentesi per la prima volta con un ADA del liquido pleurico >40 U/L. In tale coorte di pazienti, il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico inferiore a 14,2 (sensibilità: 74,2%; specificità: 90,4%) ha favorito la malattia tubercolare, mentre il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico maggiore di 14,5 (sensibilità: 79,9%; specificità: 78,5%) ha favorito il versamento pleurico parapneumonico. Inoltre, il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico maggiore di 46,7 (sensibilità: 56,3%; specificità: 78,3%) favorisce il versamento pleurico maligno a causa di tumori polmonari primari. In conclusione, il rapporto LDH/ADA del liquido pleurico è un indicatore efficace nel differenziare l'eziologia dei versamenti pleurici nei casi di alto livello di ADA nel liquido pleurico³⁵.

Nella diagnosi di versamenti pleurici di natura maligna il gold standard, ad oggi, è rappresentato dalla combinazione tra citologia pleurica e biopsia pleurica; nonostante ciò, queste metodiche presentano delle limitazioni dovute alla bassa sensibilità, alla considerevole variabilità inter-osservatore dei risultati e alla loro invasività, per cui da tempo si sta valutando la possibilità di un impiego diagnostico dei marker tumorali nello studio dei versamenti pleurici maligni, che rappresenterebbe una valida alternativa non invasiva alle metodiche sopracitate³⁶.

Per quanto riguarda il dosaggio di proteine solubili, in uno studio in cui sono stati confrontati cinque marker, CEA, CA15.3, CYFRA 21.1, CA 19.9, CA 125, il CEA è risultato quello con la più alta accuratezza diagnostica, pari all'85.3%³⁷; tuttavia i vari marker tumorali, se presi singolarmente, sono poco utili alla rilevazione di versamenti pleurici maligni, soprattutto per via della loro bassa sensibilità. D'altro canto, l'utilizzo in combinazione di più marcatori aumenta tale parametro facendo sì che si raggiunga una sensibilità pari a quella dell'esame citologico (60%), giustificando quindi l'impiego dei marcatori tumorali nel sospetto di versamento pleurico maligno, in particolare nei casi in cui la citologia non riesca ad essere conclusiva³⁸.

In particolare, il mesotelioma pleurico è un tumore con comportamento aggressivo, per il quale le strategie terapeutiche ad oggi disponibili spesso non sono sufficienti e pertanto presenta prognosi infausta. Poiché si tratta di un tumore per il quale, oltre alla stadiazione e alla caratterizzazione istologica, non si conoscono fattori in grado di predirne la risposta alla terapia nonché gli outcome a lungo termine, numerosi studi stanno testando il ruolo di marcatori solubili nella diagnosi precoce e nella valutazione della prognosi di tale tumore. Nel liquido pleurico, il marcatore ad oggi maggiormente studiato è la mesotelina, che ha mostrato una buona specificità ma una bassa sensibilità, soprattutto nei versamenti pleurici maligni non-epiteliodi; in ogni caso, essa presenta una maggiore accuratezza diagnostica rispetto ad altri marker, tra cui la fibulina-3: quest'ultima, insieme ai peptidi solubili correlati alla mesotelina (SMRP), rappresenta un altro marcatore ampiamente studiato. In conclusione, ad oggi, nessun marcatore tumorale è considerato valido e l'unico approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso clinico è rappresentato dai peptidi solubili correlati alla mesotelina (SMRP); a prescindere da ciò tali marker, in quest'ambito, rappresentano la prospettiva migliore³⁹.

Per quanto concerne la ricerca di marcatori sulla superficie delle cellule circolanti nel liquido pleurico, esistono diversi marcatori utili per differenziare la patologia pleurica benigna da quella maligna. Con lo scopo di garantire tale diagnosi differenziale, la letteratura ha rilevato l'utilità in quest'ambito della valutazione dell'espressione nel liquido pleurico di GLUT1 e IMP3, che infatti sono espressi in proliferazioni mesoteliali maligne, tipiche in caso di metastasi pleuriche o mesotelioma pleurico, mentre sono assenti in caso di proliferazioni mesoteliali reattive⁴⁰. In aggiunta, la perdita di BAP1 (BRCA-associated protein 1), la perdita di metiltioadenina (MTAP) e la perdita in

omozigosi di CDKN2A sono stati identificati per distinguere il mesotelioma da un quadro pleurico caratterizzato da cellule mesoteliali reattive⁴¹; in quest'ambito, la perdita di BAP1 permette la rilevazione di versamenti pleurici di natura maligna con elevata specificità pertanto lo studio immunohistochimico di BAP1, ad oggi, rappresenta un esame fondamentale per confermare la diagnosi di mesotelioma pleurico⁴².

Oltre a permettere la distinzione tra malattia pleurica benigna e quella maligna, l'immunohistochimica consente, tramite la ricerca di specifici marker, di riconoscere determinati sottotipi di mesotelioma pleurico: è stato dimostrato che l'espressione di HEG1 e EMA presentasse una maggiore sensibilità nella rilevazione di mesoteliomi pleurici epitelioidi mentre la presenza di GLUT1 è altamente sensibile per la diagnosi di mesoteliomi pleurici sarcomatoidi⁴³; d'altro canto entrambi i sottotipi di mesoteliomi presentano dei marker in comune, infatti, per esempio, sia i mesoteliomi epitelioidi sia quelli sarcomatoidi mostrano immunoreattività per la pancitocheratina (cioè più tipologie di cheratine tra cui AE1/AE2, CAM 5.2 e CK5/6).

In aggiunta, l'immunohistochimica permette la distinzione tra il mesotelioma pleurico e altre patologie maligne che interessano la pleura: in merito si è evidenziato come, nella diagnosi differenziale tra mesotelioma pleurico epitelioide e adenocarcinoma polmonare, WT1 e la perdita di BAP1 fossero esclusivamente specifici per il mesotelioma, oppure come, nella distinzione tra mesotelioma sarcomatoide e carcinoma sarcomatoide polmonare, GATA-3 e D2-40 presentassero elevata specificità solamente per il primo⁴³.

I microRNA (miRNA) sono i nuovi potenziali marcatori diagnostici e prognostici. I microRNA (miRNA) sono piccole molecole endogene di RNA non codificante a singolo filamento, lunghi circa 20-22 nucleotidi e principalmente attivi nella regolazione dell'espressione genica a livello trascrizionale e post-trascrizionale. In particolare, i miRNA vengono inglobati nel complesso di silenziamento indotto da RNA (RISC) e inducono il silenziamento genico tramite sovrapposizione con sequenze complementari presenti su molecole di RNA messaggero (mRNA) bersaglio. Tale legame comporta una repressione della traduzione o la degradazione della molecola bersaglio. Le alterazioni del normale pathway di espressione dei miRNA possono avere conseguenze sulla normale fisiologia cellulare e quindi associarsi a diversi tipi di patologie, in particolare i miRNA sono stati associati a varie forme di cancro dove hanno un ruolo consolidato nella

progressione del cancro e delle metastasi. Infine, tali molecole possono essere estratte da varie tipologie di campioni biologici, inclusi campioni liquidi come plasma, saliva e versamenti sierosi; ad oggi, l'utilità del profilo dei miRNA è ancora sconosciuta ma lo studio di tali molecole, soprattutto per la diagnosi differenziale tra versamenti pleurici benigni e maligni, è oggetto di numerosi studi.

Anche gli studi di biologia molecolare possono assumere un ruolo rilevante nel contesto del versamento pleurico maligno, soprattutto per via del recente sviluppo di terapie a bersaglio molecolare; tuttavia, tale approccio trova, ad oggi, scarsa validazione nella pratica clinica, inoltre, spesso il liquido pleurico prelevato risulta insufficiente per questo tipo di indagini. In particolare la biologia molecolare, in quest'ambito, risulta essere utile in caso di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) dove indagini fondamentali sono la ricerca di mutazioni a carico dei geni di EGFR, BRAF e ROS1 e della traslocazione del gene ALK²⁹; in merito a ciò, per esempio, la letteratura evidenzia come la positività per mutazioni di EGFR è un fattore predittivo positivo di risposta alla terapia con Osimertinib nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule⁴⁴.

In conclusione, sono stati evidenziati numerosi biomarcatori attualmente disponibili per aiutare nella diagnosi di versamento pleurico, ma questi necessitano di futuri studi per confermare il loro ruolo diagnostico e prognostico in quest'ambito; inoltre, poiché nessuno di questi marcatori deve essere considerato da solo, è meglio usarli in combinazione per aumentare la loro resa diagnostica.

C. Analisi microbiologica del liquido pleurico

Generalmente è raccomandato l'esame colturale alla ricerca di batteri, aerobi e anaerobi, micobatteri e funghi dopo il prelievo di un campione di liquido pleurico tramite toracentesi; tuttavia, la letteratura rileva come gli esami microbiologici eseguiti di routine sul liquido pleurico abbiano una bassa resa diagnostica per cui dovrebbero essere indicati in maniera selettiva quando vi è il sospetto clinico di infezione⁴⁵.

D. Analisi cito-morfologica del liquido pleurico

Anche l'esame citologico ci orienta nell'iter diagnostico del versamento pleurico:

- **Globuli Rossi.** Per emotorace si intende un ematocrito su liquido maggiore del 20%. Un versamento francamente emorragico orienta verso una patologia di tipo maligno o post-traumatico o infartuale. In aggiunta, vi sono studi che evidenziano come l'analisi dell'ampiezza della distribuzione dei globuli rossi (RDW) possa avere un ruolo come fattore prognostico in vari quadri patologici, tra cui soprattutto quelli di origine polmonare (embolia polmonare, carcinoma polmonare, polmonite, ecc..)⁴⁶.
- **Eosinofili.** Il versamento eosinofilo è definito tale quando la percentuale di eosinofili nel liquido pleurico supera il 10%; esso rappresenta il 5-16% di tutti i versamenti di natura essudativa e può essere dovuto a cause numerose quali la presenza di sangue, aria o entrambi nel liquido pleurico, infezioni, disturbi di tipo infiammatorio, patologie maligne, embolia polmonare, esposizione all'asbesto e reazioni da farmaci⁴⁷.
- **Basofili.** Si parla di versamento pleurico basofilo quando la percentuale di basofili è maggiore del 5%; in merito a ciò, la letteratura rileva come tale versamento non sia associato a quadri di tubercolosi e come esso si correli ad una probabilità bassa di versamenti di natura maligna, mentre, verosimilmente, tale manifestazione è indicativa di patologie benigne come lo pneumotorace o quadri di polmonite⁴⁸.
- **Polimorfonucleati.** La prevalenza di polimorfonucleati si correla a processi acuti ($>10.000/\text{mm}^3$ indice di versamento parapneumonico od empiema) e TBC iniziale. In aggiunta, la presenza di un numero di leucociti $>$ di $50.000/\text{mm}^3$ con presenza di neutrofilii associata a segni clinici e radiologici di polmonite, fa propendere per un versamento pleurico parapneumonico.

- **Linfociti.** La presenza di linfocitosi superiore al 50% indica la natura cronica del versamento e restringe il campo diagnostico ad alcune condizioni patologiche: neoplasie, tubercolosi, chilotorace, linfoma, leucemia a cellule T, sindrome delle unghie gialle, sarcoidosi, artrite reumatoide. La linfocitosi si riscontra prevalentemente nelle forme neoplastiche, con un range di linfociti compreso tra il 50 e il 70%, e in quelle tubercolari con una linfocitosi maggiore dell'80%. Per cui tale riscontro all'analisi del citogramma pone indicazioni al prelievo tissutale per una definizione istopatologica del processo.

L'esame citopatologico per la ricerca di cellule neoplastiche rientra nella diagnostica di routine dei versamenti essudativi. Nella diagnosi di versamenti pleurici di natura maligna la resa diagnostica dell'esame citologico è influenzata da vari fattori quali: il tipo istologico della neoplasia e la sua capacità di esfoliare nel cavo pleurico, l'estensione del tumore, il numero di campioni esaminati e l'esperienza del citopatologo. In ogni caso, l'accuratezza diagnostica di tale esame per la diagnosi di neoplasia è del 60%, con valori più bassi (<20%) in caso di mesotelioma⁴⁹.

d) ESAME ISTOLOGICO DELLA PLEURA

Nei casi di versamenti pleurici indeterminati e recidivanti o nei casi in cui gli esami effettuati sul liquido di toracentesi non hanno permesso di giungere ad una diagnosi certa, si può ricorrere a indagini più invasive che permettono la biopsia con analisi istologica della pleura. In particolare, l'esame istologico della pleura risulta fondamentale nella diagnosi di mesotelioma, nella distinzione di tale tumore da un eventuale coinvolgimento metastatico della pleura, nella classificazione del mesotelioma in 3 sottotipi (epitelioide, sarcomatoide, bifasico) nonché nel grading dello stesso.

In quest'ambito, per l'acquisizione di tessuto, le attuali linee guida indicano come metodiche principali l'agobiopsia pleurica percutanea e la toracosopia medica⁵⁰.

A. Agobiopsia pleurica transcutanea

L'agobiopsia pleurica transcutanea è una procedura relativamente semplice, minimamente invasiva e sicura che necessita di anestesia locale; essa consiste nell'inserimento nella membrana pleurica, per via percutanea, di un ago biotico allo scopo di prelevare dei frammenti tissutali.

Classicamente, venivano utilizzati tre tipi di ago per biopsia pleurica, tra cui l'ago Abrams, l'ago Raja e l'ago Cope. Al fine di migliorare la resa diagnostica e ridurre il tasso di complicanze, attualmente le biopsie pleuriche percutanee vengono effettuate, nella maggior parte dei centri di pneumologia, mediante l'impiego di una guida fluoroscopica, TC o ecografica. In aggiunta, per una diagnosi istopatologica è necessario eseguire il prelievo di almeno 4-6 biopsie per massimizzare il campionamento di tessuto idoneo e sufficiente per la diagnosi

Le indicazioni all'esecuzione di un'agobiopsia pleurica transcutanea si possono suddividere in due gruppi, tale metodica è infatti raccomandata nei pazienti con versamenti pleurici di eziologia incerta e per la valutazione di masse e ispessimenti pleurici precedentemente rilevati. D'altro canto, non esistono controindicazioni assolute ma solamente relative; quest'ultime sono rappresentate soprattutto da quadri di diatesi emorragica, infatti normalmente si preferisce evitare di pungere il paziente con una conta piastrinica $<100.000/\mu\text{L}$ oppure con un INR > 1.3 ⁵¹.

Tale metodica non è scevra da rischi; la complicanza più frequente è lo pneumotorace (dal 10 al 17%) che raramente necessita di drenaggio toracico. Altre complicanze sono: emotorace, idropneumotorace, emottisi (dall'1 al 10%), emorragia parenchimale, embolia gassosa, seeding neoplastico (per il quale la letteratura ha evidenziato una probabilità bassa in quest'ambito) nonché fistole artero-venose da un'arteria intercostale e una vena intercostale. In aggiunta, complicanze minori sono: febbre, enfisema sottocutaneo, sepsi o dolore in sede locale e attacchi vaso-vagali.

In conclusione, l'agobiopsia pleurica transcutanea, soprattutto grazie all'impiego di una guida fluoroscopica, TC o ecografica, ha visto aumentare la propria resa diagnostica per cui, ad oggi,, nella diagnosi di versamento pleurico maligno, si è rilevata una sensibilità tra il 70% e il 94% nonché una specificità intorno al 100%⁵²;

d'altro canto, per quanto riguarda la diagnosi di versamento pleurico tubercolare, si evidenzia come l'istopatologia con coltura del *Mycobacterium tuberculosis* della biopsia pleurica è il gold standard per la diagnosi di pleurite tubercolare, con una sensibilità fino al 95%⁵³. Nel dettaglio, ad oggi i vari studi evidenziano come la resa diagnostica di tale metodica rimanga pressoché costante utilizzando indistintamente una guida fluoroscopica, TC o ecografica, inoltre è ormai consolidato come tale tecnica, oggigiorno, rappresenti ancora un importante strumento per la diagnosi di un versamento di natura essudativa di origine incerta, quadro in cui permette la diagnosi nell'86% dei casi.



Figura 12: Agobiopsia percutanea eco-guidata

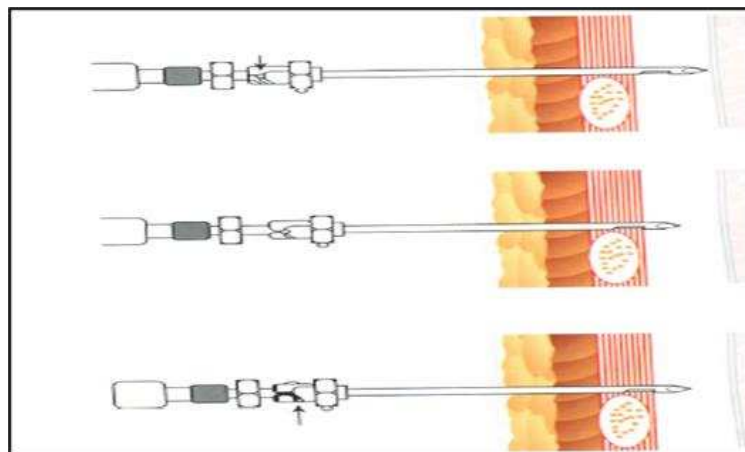


Figura 13: Ago di Abrams per agobiopsia pleurica

B. Toracosopia medica

La toracosopia medica (MT) rappresenta l'esame cardine della diagnostica della patologia pleurica ed è un'indagine invasiva che fornisce un accesso endoscopico alla cavità toracica avendo sia valenza diagnostica, poiché permette la visualizzazione di lesioni pleuriche e l'esecuzione di biopsie, sia valenza terapeutica, infatti rende possibile l'esecuzione della pleurodesi, procedura con la quale del talco sterile viene insufflato nella cavità pleurica con lo scopo di favorire l'adesione tra i due foglietti, impedendo la formazione di nuovi versamenti.

Tale esame viene eseguito in sala endoscopica, o eventualmente in sala operatoria, dallo pneumologo interventista, non necessita di intubazione endotracheale ed è condotto in anestesia locale (lidocaina 2%) con sedazione moderata. In tal modo la toracosopia medica si differenzia dalla chirurgia toracoscopica video-assistita (VAST), che viene eseguita in sala operatoria da un chirurgo toracico in anestesia generale con ventilazione polmonare. Quest'ultima è tipicamente associata a costi maggiori ed è indicata per procedure più invasive come la resezione a cuneo del polmone, la lobectomia e la pneumonectomia, l'esofagectomia. Tuttavia, nella toracosopia medica può essere necessaria l'esecuzione dell'esame in sedazione profonda utilizzando oppioidi (Fentanyl) e ipnoinducanti (Midazolam, Propofol), per cui è obbligatoria la presenza in sala di un medico anestesista.

Per eseguire la toracosopia si utilizza una strumentazione composta da:

- trocar per il passaggio dell'ottica (5 o 7, 10 mm di diametro)
- toroscopio
- ottiche (una a visione diretta 0° e una a visione laterale 50°)
- pinze per biopsie
- generatore di luce fredda con cavo di collegamento alle ottiche
- strumenti per piccola chirurgia (bisturi, forbici, porta-ago, pinza Klemmer, aghi di sutura, soluzione iodata, teli sterili etc.)
- apparecchio da pneumotorace (di Forlanini): è uno strumento con cui si induce lo pneumotorace quando non vi è liquido nella cavità pleurica. È dotato di una colonna centrale che consente le misurazioni delle pressioni intrapleuriche e

quindi quando viene collegato all'ago permette di sapere se si è entrati nel cavo pleurico

- polverizzatore per il talco per insufflare eventualmente talco nel cavo pleurico.

Lo strumento endoscopico che viene introdotto nel cavo pleurico è il toracoscopio; esistono due tipologie di tale strumento, entrambe utilizzabili durante la toracosopia medica: il toracoscopio rigido e quello semi-rigido. Generalmente vengono utilizzati toracoscopi rigidi, questi sono strumenti che permettono un'ottima visione e manovrabilità all'interno dello spazio pleurico; ne esistono vari modelli, con dimensioni e caratteristiche diverse, che possono essere dotati di strumenti per la biopsia, l'aspirazione, l'elettrocoagulazione e l'iniezione di talco durante la pleurodesi. Da anni è disponibile il toracoscopio semi-rigido che ricorda un broncoscopio con punta flessibile per cui aiuta la manualità di chi è già abituato con i normali broncoscopi; tale strumento ha un diametro esterno di 7 mm, la parte prossimale rigida è lunga 22 cm mentre la parte flessibile in punta è di 5 cm, presenta un canale operativo di diametro di 2,8 mm, inoltre anche questa tipologia di toracoscopio è dotata di un'ottima strumentazione accessoria per cui è possibile l'utilizzo di strumenti per la biopsia e l'esecuzione di una pleurodesi con talco. Prendendo in esame le due tipologie di toracoscopio, si è evidenziato come il vantaggio diagnostico sia maggiore con apparecchiature rigide; tuttavia, molto spesso sono le condizioni locali a determinare la scelta dell'attrezzatura. In aggiunta, numerose evidenze consigliano l'utilizzo del toracoscopio semi-rigido che infatti presenta una maneggevolezza innegabile, risultando essere più agevole per il raggiungimento delle zone anteriori, apicali e le scissure; da contro, rispetto a quello rigido, presenta costi maggiori, tempistiche più lunghe per l'acquisizione di biopsie e, infine, le dimensioni dei campioni ottenuti sono decisamente più piccole, seppur permette un'ottima resa diagnostica. Tale parametro è del 97,6% per il toracoscopio semi-rigido e raggiunge un valore pari al 100% nella controparte rigida⁵⁴.

Durante la toracosopia medica, il paziente viene posto in decubito laterale con il lato interessato rivolto verso l'alto e il braccio esteso in avanti in modo che la linea ascellare media sia accessibile. In quest'ambito, l'ecografia transtoracica permette di studiare la parete toracica e definire il punto d'ingresso previa valutazione delle caratteristiche del versamento pleurico; nel dettaglio, solitamente il punto d'ingresso per la toracosopia

medica è rappresentato dal 5°-6° spazio intercostale a livello della linea ascellare media, inoltre da alcuni anni si è evidenziato che la mancanza di versamento pleurico all'ecografia rende difficile, ma non impedisce, l'esecuzione della toracosopia medica se è possibile rilevare la presenza dello sliding pleurico, per cui in questi casi è possibile effettuare una toracosopia 'a secco' poiché tale movimento di scorrimento esclude la presenza di adesione tra i foglietti pleurici per cui, quando si posiziona il trocar, il rischio di perforazione polmonare sarà basso. Una volta definito il punto d'accesso, si pratica l'anestesia locale (lidocaina 2%, 15 ml circa), si incide la cute in senso longitudinale lungo lo spazio intercostale per poi sezionare e divaricare progressivamente i piani fasciali e muscolari mediante forbice e pinze di Klemmer. Si introduce quindi il trocar e il passaggio nel cavo è avvertito da una sensazione di minore resistenza data dalla punta del trocar. Il toracoscopio è inserito attraverso il trocar e viene quindi condotta l'esplorazione dell'intero cavo previa aspirazione del liquido pleurico presente. Le lesioni pleuriche individuate vengono biopsiate con pinza rigida.



Figura 14: posizionamento del paziente



Figura 15: strumenti per MT e calibri esterni

La toracosopia medica risulta fondamentale nella diagnosi di versamento non solamente perché garantisce l'acquisizione di biopsie per l'esame istologico; infatti, essa permette anche la valutazione dell'aspetto endoscopico delle lesioni pleuriche. Nel mesotelioma, il primo reperto endoscopico da rilevare è la presenza di adesioni che possono anche impedire un'esplorazione adeguata del cavo pleurico; inoltre, la toracosopia nel paziente con mesotelioma può evidenziare: noduli (che più frequentemente saranno diffusi), masse (spesso con un diametro sopra ai 10 mm e confluenti) e aree di ispessimento pleurico (tipicamente diffuse, con superficie irregolare, margini non definiti e aspetto biancastro)⁵⁵. D'altro canto, per quanto riguarda la patologia pleurica benigna, pazienti con artrite reumatoide possono presentare un tipico aspetto 'sabbioso' alla toracosopia mentre noduli di colore biancastro o rossastro, aree di pleura ispessita e rosea ed aderenze lasse o fibrotiche con aree di versamento loculato sono reperti evidenziabili in caso di versamento pleurico di origine tubercolare.

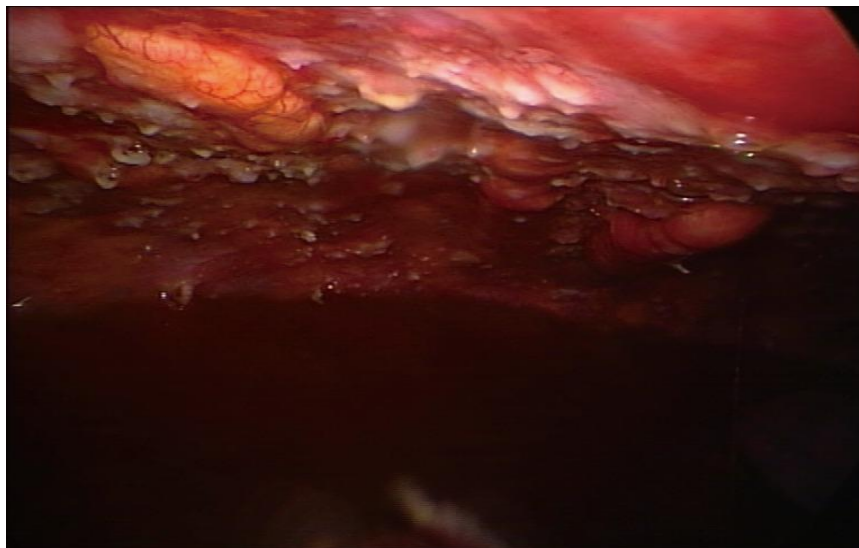


Figura 16a: pattern multinodulare di mesotelioma



Figura 16b: aderenze, ispessimenti e micronoduli in corso di TBC pleurica

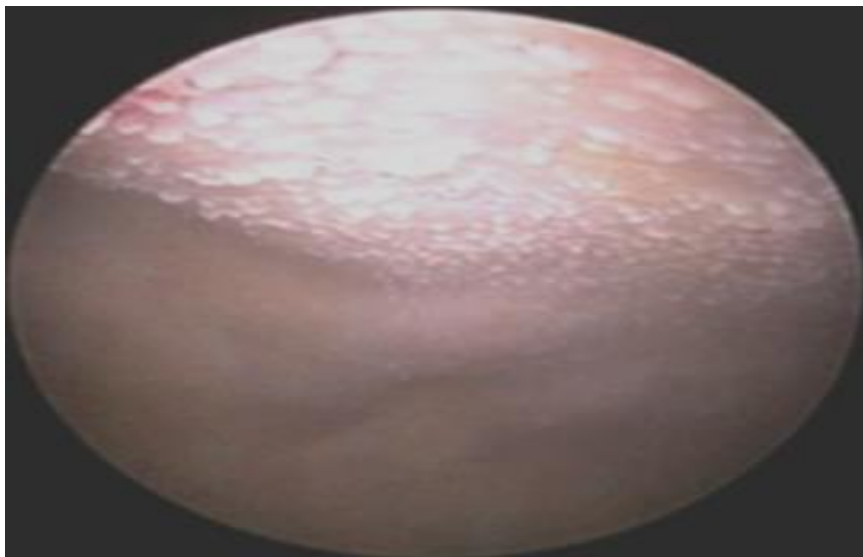


Figura 16c: aspetto 'sabbioso' della pleura in corso di pleurite reumatoide

Le principali indicazioni all'esecuzione della toracosopia medica sono:

- versamenti pleurici di origine sconosciuta (l'indicazione principale);
- versamenti pleurici indeterminati in pazienti a rischio di esposizione professionale all'asbesto o con anamnesi positiva per patologia neoplastica pregressa;

- versamenti pleurici che richiedono una precisa tipizzazione istologica (mesotelioma, tumori ormono-dipendenti) oppure con citologia positiva ma a sede primitiva sconosciuta;
- versamenti pleurici benigni (asbestosi, artrite reumatoide, sarcoidosi, pleurite cronica aspecifica, tubercolosi, amiloidosi);
- diagnosi eziologica e trattamento dell'empima
- versamento in cui è indicato il trattamento pleurodesico
- versamenti di natura trasudativa recidivanti

In ogni caso, la presenza di un adeguato spazio pleurico, con un diametro minimo previsto di almeno 10 cm, costituisce la condizione necessaria per eseguire una toracoscopia medica; viceversa, l'eventuale presenza di aderenze costituisce una controindicazione relativa all'esame per la difficoltà ad entrare in uno spazio piccolo non esplorabile e non accessibile per l'esecuzione di biopsie.

D'altro canto, le controindicazioni alla procedura sono:

a) Controindicazioni assolute

- grave ipossiemia (<50 mmHg) non correggibile con ossigenoterapia e associata o meno a ipercapnia;
- scompenso cardiaco in atto;
- infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi;
- terapia anticoagulante in atto o alterazioni della conta piastrinica (PLT < 50.000/ μ L) o dell'attività protrombinica (<50%);
- aritmie cardiache minacciose;

b) Controindicazioni relative

- febbre;
- tosse incoercibile;
- modesta ipossiemia;
- aderenze pleuriche (evidenziate dall'assenza dello sliding pleurico all'ecografia)

La toracosopia medica, seppur rappresenta una metodica invasiva, è una procedura sicura, soprattutto quando eseguita da un operatore con esperienza, con tassi di mortalità e complicanze bassi (rispettivamente dello 0,34% e del 2-6%); in aggiunta le complicanze associate a tale esame, quando presenti, sono tipicamente complicanze minori, infatti, in quest'ambito, ritroviamo un tasso di complicanze maggiori dell'1,8%^{52,56,57}. Nel dettaglio, le complicanze maggiori della toracosopia medica consistono in edema polmonare da riespansione, emorragia, empiema, polmonite e crescita del tumore nel sito della porta d'ingresso; tra le complicanze minori si annoverano enfisema sottocutaneo, emorragia minore, infezione del sito d'ingresso, ipotensione transitoria, febbre moderata e fibrillazione atriale.

In conclusione, la toracosopia medica è una procedura efficace che, ad oggi, rappresenta la metodica di prima scelta per l'esecuzione di prelievi bioptici per l'esame istologico della pleura. Nel dettaglio, essa presenta una resa diagnostica del 91-95% per i versamenti pleurici maligni e del 100% nella diagnosi di versamento tubercolare⁵⁸; inoltre, nei pazienti con mesotelioma permette la diagnosi nel 95% e, nelle fasi precoci, permette di distinguere pazienti in stadio Ia da pazienti in stadio Ib, per cui tale esame risulta importante anche a fini prognostici⁵⁹.

1.3 PLEURITE ASPECIFICA

Con il termine pleurite aspecifica (NSP) si definiscono quei versamenti pleurici di tipo essudativo con caratteristiche toracoscopiche e istologiche prive di specificità, per i quali non sia stata individuata un'eziologia certa, caratterizzati da un comportamento benigno.

La diagnosi di "pleurite aspecifica" ricorre in un numero rilevante di pazienti sottoposti a toracosopia medica (8-38%)⁶⁰ in cui gli aspetti endoscopici e istopatologici aspecifici non consentono l'identificazione di una chiara eziologia.

La causa di pleurite aspecifica rimane ignota e tale quadro rappresenta un problema diagnostico, infatti, ancora ad oggi, vi sono dubbi sul considerare questa condizione come un'entità nosologica specifica o, semplicemente, come un quadro di mancata diagnosi. Nel dettaglio, uno studio di N.J.Kim e collaboratori ha sottoposto ad un follow-up, della durata di 6 mesi, 33 pazienti con un'iniziale diagnosi di pleurite idiopatica, successivamente in 17 pazienti è stato possibile raggiungere una diagnosi definitiva che spiegasse la comparsa di versamento pleurico: il 48% (11 pazienti) presentava un versamento di origine tubercolare, l'8,7% (2 pazienti) aveva sviluppato un versamento di natura maligna e nella restante percentuale di pazienti alla base vi erano quadri di sindrome nefrosica, scompenso cardiaco, ascesso subfrenico o versamento parapneumonico⁶¹.

L'entità del versamento è in genere modesta con distribuzione omolaterale. Non sono tuttavia rari versamenti abbondanti o bilaterali. Il liquido pleurico ha delle caratteristiche chimico fisiche dell'essudato con una cellularità rappresentata essenzialmente da linfocitosi e cellule mesoteliali attivate.

L'aspetto toracoscopico è caratterizzato da una pleura arrossata, ispessita e opaca, con superficie talvolta irregolare per la presenza di zigrinature e stratificazione di fibrina.

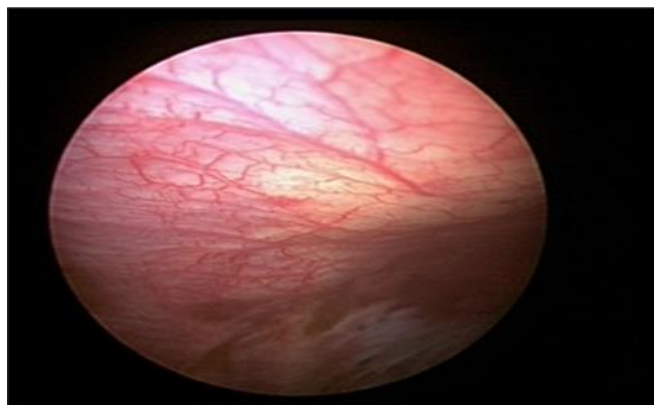


Figura 17: reperto endoscopico di pleurite aspecifica

Il quadro istopatologico è anch'esso aspecifico, con presenza di infiltrati linfoplasmacellulari e depositi di fibrina. Nel dettaglio, all'esame istologico, la pleurite aspecifica può presentarsi con ispessimento pleurico fibroso di natura reattiva, segni di pleurite fibrosa, flogosi cronica e risposta reattiva florida nonché con altri aspetti di natura benigna, in assenza di segni di infiltrazione maligna della pleura, granulomatosi, vasculite ed evidenze di infezione batterica. In quest'ambito, è importante sottolineare che i pattern istopatologici aspecifici potrebbero in realtà essere l'espressione di una causa specifica difficile da identificare, pertanto la letteratura ha evidenziato come, in presenza di reperti istologici indicativi di pleurite aspecifica, solamente nel 48% dei casi si riesce a fare diagnosi di NSP mentre, nella restante percentuale dei casi, tali reperti vengono attribuiti ad altre condizioni patologiche (es. scompenso cardiaco, asbestosi)⁶². In aggiunta, in letteratura vi è anche un lavoro di Froudarakis e collaboratori sulla morfologia microscopica della pleurite aspecifica che ha dimostrato come, in tale condizione patologica, caratteristiche istologiche diverse danno vita a differenti pattern istopatologici che correlano con eziologie specifiche. In ogni caso, tali caratteristiche morfologiche riflettono il rimodellamento tissutale conseguente al danno pleurico. In particolare, l'aumento della permeabilità vascolare e il conseguente stravasamento di liquidi conducono alla liberazione di fattori tissutali responsabili dell'attivazione della cascata della coagulazione e della produzione di fibrina. La conseguente attivazione dei mediatori infiammatori e della risposta fibrinolitica conduce a un progressivo rimodellamento dei tessuti. Ad esempio, nelle pleuriti a origine batterica e autoimmune il bilancio appare a favore della componente fibrotica con maggiore rimodellamento tissutale. Al contrario

nelle eziologie virali e cardiogene ci si aspetta un minore rimodellamento tissutale con una componente fibrotica minima a causa di una risposta più bilanciata⁶³.

La diagnosi di pleurite aspecifica, oltre che sull'esame istologico, sull'aspetto endoscopico delle lesioni e sull'esclusione di tutte le possibili cause di versamento, si basa anche sull'andamento del quadro clinico. Tale condizione patologica ha chiaramente una clinica aspecifica, infatti può esordire in maniera acuta con febbre e dolore toracico e comunque, in ogni fase di malattia, può manifestarsi con febbre, perdita di peso, tosse, dispnea e altre manifestazioni ma tipicamente rimane paucisintomatica con una tendenza alla risoluzione dei sintomi più veloce rispetto alla guarigione radiologica, per cui spesso è diagnosticata in maniera occasionale.

Ad oggi, è ancora oggetto di discussione lo sviluppo di un approccio ottimale per la diagnosi, il monitoraggio e il trattamento di pazienti con pleurite aspecifica; inoltre non è chiaro se tale condizione rappresenti un'entità nosologica vera e propria o sia semplicemente espressione dell'impossibilità ad acquisire una diagnosi di certezza per numerosi motivi che possono essere, per esempio, la mancata acquisizione di prelievi biotici adeguati o la presenza di un processo maligno ancora in fase precoce e non ancora evidente all'esame istologico⁶².

Nella casistica di Loddenkemper, viene riportata una sensibilità della toracosopia del 97% per la patologia neoplastica e del 100% per le forme tubercolari, con il 9% di casi identificati come pleuriti croniche aspecifiche, nessuno dei quali ha sviluppato successivamente una patologia tubercolare o neoplastica⁶⁴.

Le principali condizioni patologiche che vanno in diagnosi differenziale con la pleurite aspecifica sono i versamenti pleurici di natura maligna e quelli di origine tubercolare. Per quanto riguarda la distinzione tra NSP e tubercolosi, uno studio di Alemán e collaboratori ha rilevato l'utilità del test di Mantoux che nei pazienti con versamento pleurico di origine sconosciuta può essere positivo ma gran parte di essi poi non sviluppa un quadro di tubercolosi, inoltre in quest'ambito possono essere eseguiti altri esami in base alla clinica del paziente e, ad oggi, sono disponibili marker quali l'adenosina-deaminasi e l'interferon- γ che presentano parametri di sensibilità e specificità vicini al 100% nella diagnosi di tubercolosi. Lo stesso studio si occupa poi della diagnosi differenziale tra pleurite idiopatica e versamenti maligni evidenziando che il 54% dei pazienti affetti da

malattia neoplastica moriva entro 6 mesi mentre nei pazienti con versamento pleurico di origine ignota si riscontrava tipicamente un comportamento benigno; in quest'ambito, tale lavoro rileva poi che esami citologici o di imaging (TC e radiografia) potevano orientare verso la diagnosi di versamento di natura maligna, tuttavia in una quota di pazienti la diagnosi rimaneva ignota anche dopo tali esami, per cui, davanti a tale quadro, per ottenere una diagnosi definitiva, oltre alla ricerca di un'eventuale storia positiva di neoplasie e altri esami indicati in base alla clinica, risultò essere fondamentale la toracoscopia medica⁶⁵.

Leslie et al. hanno posto l'attenzione su una possibile correlazione tra natura di una pleurite aspecifica e quadro clinico. Gli Autori hanno esaminato 119 pazienti con versamento pleurico di natura non determinata, di cui 53 hanno avuto una diagnosi di pleurite cronica aspecifica, e, in questo modo, sono riusciti ad identificare cinque criteri clinici (perdita di peso; febbre > 38; test di Mantoux positivo; linfocitosi nel liquido pleurico > 95%; entità del versamento > metà emitorace) che meglio correlavano con la probabilità che la pleurite fosse di natura neoplastica o tubercolare; nel dettaglio, la presenza di almeno due dei precedenti criteri si associava a una probabilità del 90% che la pleuropatia avesse una natura granulomatosa o neoplastica⁶⁶.

La pleurite aspecifica presenta tipicamente un comportamento benigno con risoluzione spontanea del quadro. Nel dettaglio, lo studio di Venekamp e collaboratori ha preso in esame 75 pazienti con versamento pleurico di origine incerta dove, a seguito dell'esame istologico, si è arrivati alla diagnosi di pleurite idiopatica: solamente nell'8,3% si è evidenziata poi un'evoluzione in senso maligno del quadro mentre, nel restante 91,7%, la pleurite ha presentato decorso benigno con risoluzione spontanea nell'81,8% dei casi⁶⁰. A conferma della natura benigna del quadro, uno studio di Ferrer, nel follow-up di 40 casi di pleurite idiopatica, ha mostrato che 37 pazienti hanno avuto una risoluzione completa del versamento (anche con recidive e tempi lunghi), 2 pazienti hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia (5% di falsi negativi), 1 paziente è stato riscontrato affetto da scompenso cardiaco e non sono emersi casi di pleurite tubercolare (neppure in pazienti con reazione di Mantoux positiva); per cui, sulla base dei dati acquisiti, l'Autore ha concluso che la pleurite idiopatica è un'entità con tendenza alla remissione spontanea in un'elevata percentuale di casi anche se con tempi lunghi⁶⁷.

Per quanto riguarda l'impiego di eventuali fattori prognostici nei pazienti affetti da pleurite idiopatica, nel lavoro di Gunluoglu e collaboratori, 53 pazienti con versamento pleurico di origine incerta sono stati sottoposti ad un follow-up della durata media di 24 mesi, nel 49% di questi si è riusciti ad arrivare ad una diagnosi definitiva che, nel 3,7% dei casi, era rappresentata da un interessamento pleurico di natura maligna, dove nella maggior parte dei casi si trattava di mesotelioma; tale studio, in particolare, ha permesso di constatare come fattori prognostici negativi, che quindi aumentano il rischio di evoluzione maligna in un quadro iniziale di pleurite aspecifica, sono la presenza all'esordio di un versamento massivo nonché la rilevazione di recidive di versamento nel tempo⁶⁸. Un ulteriore studio di Ferrer ha suggerito l'utilizzo di quattro criteri clinico radiologici [durata dei sintomi (astenia, anoressia, dimagrimento) > 1 mese; assenza di febbre; liquido pleurico ematico; reperti alla TC del torace suggestivi per neoplasia] che meglio correlano con la probabilità (100% se tutti e quattro i criteri sono soddisfatti e 74% in caso di soli tre criteri; 0% se assenti tutti i criteri) che il versamento sia di natura maligna, consentendo di migliorare le indicazioni all'uso della toracosopia, che quindi verrà riservata a tutti i pazienti con tre o più criteri. I suddetti fattori presentano soprattutto un elevato valore predittivo negativo, avendo trovato una probabilità di neoplasia pari a zero se presente nessuno dei fattori⁶⁹.

Nella casistica di Janssen, 469 pazienti con diagnosi di NSP, previo esame istologico su biopsia ottenuta mediante toracosopia medica, sono stati sottoposti ad un follow-up di 21 mesi; successivamente, in 66 pazienti (14,2%) si è arrivati alla diagnosi di versamento pleurico di natura maligna. Pertanto, poiché tale studio ha rilevato che la pleurite idiopatica, nell'85% dei casi, presenta decorso benigno, l'esecuzione ripetuta, durante il follow-up, di procedure invasive, quali la toracosopia medica, è raccomandata solamente in un ristretto gruppo di pazienti che dovranno presentare delle indicazioni specifiche come: dolore toracico persistente, recidive di versamento o reperti radiografici indicativi di un interessamento maligno della pleura. In aggiunta, l'Autore, in questo studio va poi a sottolineare come per il follow-up fosse sufficiente un periodo di 12 mesi⁷⁰. Per quanto riguarda il valore della toracosopia medica durante il follow-up, in un altro lavoro di Janssen con 709 casi di versamento pleurico non determinato sottoposti a toracosopia, di questi 183 (26%) hanno avuto una diagnosi eziologica, mentre 208 (29%) hanno avuto una diagnosi di pleurite idiopatica. Il follow up dei casi di pleurite idiopatica (2 anni di

osservazione) ha confermato la diagnosi di benignità in 177 casi (24,7%), con 139 casi con guarigione radiologica completa o oblitterazione del seno costo-frenico, mentre 31 pazienti (4,3% di falsi negativi) hanno avuto una diagnosi successiva di neoplasia, di cui 10 casi di mesotelioma. In particolare, l'osservazione di tali dati ha permesso all'Autore di evidenziare una stretta relazione tra risultato falso negativo da un lato e presenza di aderenze nel cavo pleurico e stratificazione di materiale fibrinoso sulle superfici pleuriche dall'altro che rendono più difficoltosa la toracosopia⁷¹.

Conseguentemente all'incertezza di fronte alla diagnosi di pleurite aspecifica, ancora ad oggi, l'adeguatezza della durata del follow-up in pazienti affetti da tale condizione è oggetto di discussione. DePew ha osservato una popolazione di 86 pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica. Il follow up dei casi di pleurite cronica aspecifica (5 anni di osservazione) ha confermato la diagnosi in 61 pazienti, 22 sono state le successive diagnosi di patologia benigna, mentre 3 pazienti (3,5% di falsi negativi) hanno avuto una diagnosi successiva di mesotelioma. La diagnosi di malignità è stata raggiunta in tutti i casi entro 1 anno dalla biopsia pleurica, tuttavia, gli Autori propongono un follow-up minimo di 2 anni⁷². In accordo allo studio precedente, Ferreiro ha sottoposto 167 pazienti con diagnosi istologica di pleurite aspecifica ad un follow-up della durata media di 14 mesi. Entro un mese, per il 25% di questi (15 pazienti) si è raggiunta una diagnosi definitiva perlopiù rappresentata da versamenti maligni (60%), viceversa, per quanto riguarda i restanti 142 pazienti, nel 16,9% di quest'ultimi (24 pazienti) si è rilevato un quadro di interessamento neoplastico della pleura (4 mesoteliomi e 20 metastasi) solo successivamente. Alla luce di ciò, anche in questo caso l'Autore ha concluso sottolineando come il follow-up dovesse presentare una durata di almeno 24 mesi⁷³. Al contrario, Yang e collaboratori hanno pubblicato uno studio aggiornato sull'esito a lungo termine nei pazienti con pleurite aspecifica alla toracosopia medica. In questo studio sono stati inclusi un totale di 154 pazienti. Di questi, a diciannove pazienti con NSP (12,3%) sono stati successivamente diagnosticate neoplasie pleuriche, di cui sette con carcinoma polmonare, sei con mesotelioma, due con tumori ginecologici, uno con tumore al seno, uno con carcinoma prostatico, uno con plasmocitoma e uno con timoma. Inoltre, a 68 dei 154 pazienti con NSP (44,2%) sono state diagnosticate malattie benigne, di cui 24 con tubercolosi, 16 con insufficienza cardiaca, 13 con versamento parapneumonico, cinque con malattie del tessuto connettivo, quattro con embolia polmonare, quattro con

pneumosilicosi, uno dopo un intervento chirurgico di embolizzazione splenica e uno dopo l'innesto di bypass coronarico. In 67 dei 154 pazienti con NSP (43,5%), non è stato possibile determinare la causa esatta della loro condizione, per cui alla fine gli fu diagnosticato un versamento pleurico idiopatico. In termini di tempo di follow-up, lo studio ha avuto un tempo medio di 61,5 mesi e il tempo massimo alla diagnosi di malignità è stato di 10 mesi. Questi risultati permettono di sottolineare come, per i pazienti affetti da pleurite idiopatica, un follow-up della durata di un anno è probabilmente sufficiente⁷⁴. In conclusione, seppur nella pratica clinica, ancora ad oggi, si tende a sottoporre il paziente affetto da pleurite aspecifica ad un follow-up della durata di 24 mesi, in realtà, la maggior parte degli Autori concorda nell'affermare che un follow-up di 1 anno sia sufficiente, soprattutto nei pazienti che presentano fattori considerati come predittivi di malignità.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Alla luce di quanto descritto, nella pleurite aspecifica, la complessità del corretto inquadramento e della gestione dei pazienti, nonché la prevalenza di tale condizione (circa il 20% di tutti i pazienti affetti da versamento pleurico essudativo) e la sua non trascurabile percentuale (circa il 12%) di falsi negativi, ossia pazienti con iniziale diagnosi di pleurite cronica aspecifica che sviluppano nel corso del follow-up una neoplasia maligna, portano alla progettazione di uno studio di coorte, prospettico, osservazionale i cui obiettivi sono:

- Verificare se la pleurite aspecifica possa essere considerata un'entità nosografica specifica
- Valutarne, in maniera prospettica, prevalenza, caratteristiche cliniche ed evoluzione
- Valutare i predittori clinici e radiologici di pleurite idiopatica

3. MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale di coorte

3.2 POPOLAZIONE IN STUDIO

Tutti i pazienti con un versamento pleurico essudativo, presente da almeno due settimane, senza diagnosi eziologica dopo esame del liquido pleurico e sottoposti a toracosopia medica sono stati inclusi nello studio.

I pazienti che presentavano una o più delle seguenti condizioni sono stati esclusi dallo studio:

- Evidenza alla TC di lesioni polmonari e/o mediastiniche
- Polmonite nei precedenti due mesi
- Embolia polmonare nei 6 mesi precedenti
- Trauma toracico nei 3 mesi precedenti
- Connettivopatie
- Chirurgia cardiaca nell'anno precedente o infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti
- Chirurgia addominale nei 3 mesi precedenti
- Radioterapia nell'anno precedente
- Sindrome nefrosica, trattamento dialitico
- Epatopatia cirrogena
- Immunodeficienza

3.3 PROCEDURE E VALUTAZIONE DEGLI ENDPOINTS

Tutti i soggetti inclusi, previo consenso informato, sono stati sottoposti a:

- 1) Valutazione iniziale mediante completo studio clinico-laboratoristico e di imaging:

- Anamnesi
 - Valutazione dei sintomi (tosse, dispnea, dolore toracico, astenia, febbre, calo ponderale, etc.)
 - Esami di laboratorio di routine (emocromo con formula, bilirubina totale, gammaGT, AST, ALT, creatinina, sodiemia, potassiemia, LDH, VES, PCR, D-dimero, elettroforesi sieroproteica, BNP sierico, NT-proBNP)
 - Radiografia del torace, Ecografia transtoracica e TC del torace
 - ECG, ecocardiogramma e valutazione cardiologica (in caso di sospetta cardiopatia)
 - Test di funzionalità polmonare
 - Sierologia microbiologica e virologica (Mycoplasma Pneumoniae, Clamydia Pneumoniae, VRS, Coxsackie, Echovirus, CMV, EBV, Enterovirus, Adenovirus, Sars-CoV-2, ParvovirusB19, HIV) al momento della prima osservazione e 15 giorni dopo (tranne HIV)
 - ANA, ENA, anti-DNAn, ANCA, anti-Cardiolipina, C3, C4, Fattore Reumatoide, immunodiffusione, IgG4 sieriche (solo in caso di IgG aumentate)
 - Mesotelina sierica
 - Toracentesi con esame del liquido pleurico (chimico-fisico, citologico, microbiologico compresa la ricerca di micobatteri)
- 2) Toracosopia, eseguita secondo la normale pratica clinica e in accordo con le linee guida internazionali, che include la valutazione delle superfici pleuriche ed almeno dieci biopsie secondo le seguenti modalità:
- In corrispondenza di lesioni patologiche macroscopiche, se presenti;
 - “random” sulla pleura parietale in caso di iperemia pleurica diffusa

Nel caso di diagnosi preliminare di pleurite aspecifica dall’anatomopatologo, poiché il quadro istopatologico di pleurite aspecifica si può ritrovare in svariate condizioni benigne determinanti la formazione di un versamento pleurico, i pazienti con tale diagnosi istologica sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni cliniche, di imaging e laboratoristiche, come di seguito riportato:

- Esami immunologici (ANA, ENA, ANCA, ASCA, anti-DNAn, anti-Cardiolipina, C3, C4, crioglobuline sieriche, Fattore Reumatoide, immunodiffusione)
- ECG ed ecocardiogramma (nel caso in cui tali esami non siano stati eseguiti alla prima valutazione)
- Ecografia o TC di addome e pelvi

Nei pazienti in cui non sono state individuate le cause del versamento, nonostante gli ulteriori esami clinico-strumentali e di laboratorio, è stata considerata la diagnosi di “pleurite idiopatica”. Tali pazienti sono entrati in uno studio per la valutazione delle caratteristiche cliniche e dell’evoluzione della pleurite idiopatica, alla diagnosi e dopo 1, 3, 6 e 12 mesi. Nei casi in cui, durante tale periodo di osservazione, è stata riscontrata qualsiasi patologia potenzialmente responsabile del versamento pleurico, il paziente non è stato più considerato affetto da pleurite idiopatica ed è uscito dallo studio.

1) Al tempo 0 (al momento della diagnosi) sono state valutate:

- Manifestazioni cliniche e loro durata
- Entità (<1/3, metà, > metà) e distribuzione (monolaterale o bilaterale) del versamento all’ecografia
- Caratteristiche radiologiche
- Caratteristiche chimico-fisiche del liquido pleurico

2) Al tempo 1, 3, 6, 12 mesi i pazienti sono stati sottoposti a visite di controllo e alla radiografia del torace al fine di valutare:

- Tendenza della pleurite a risolversi spontaneamente o dopo terapia farmacologica (steroidica)
- Eventuali recidive, se risolte, valutando tempo libero da malattia, entità e distribuzione nonché la clinica del versamento alla recidiva
- Concomitante coinvolgimento di altre sierose (pericardio, peritoneo)

Durante il periodo di follow-up, ulteriori esami diagnostici sono stati eseguiti sulla base della valutazione clinica del paziente (nuova TC torace, toracentesi con esame del liquido pleurico, toracosopia, ecocardiogramma, ecografia, TC addome-pelvi).

3.4 ANALISI STATISTICA

I dati sono stati statisticamente valutati con analisi della media e test chi-quadrato. Per ogni confronto effettuato durante lo studio si è scelto un intervallo di confidenza del 95%.

4. RISULTATI

Dal gennaio 2020 al dicembre 2023, 205 pazienti affetti da versamento pleurico di origine sconosciuta, sono stati sottoposti a toracosopia con biopsie pleuriche ed esame chimico-fisico, citologico e colturale del liquido. In accordo con i criteri di Light tutti i versamenti sono risultati essere di tipo essudativo e privi di cellularità maligna all'esame citologico (100%).

Dei 205 pazienti, 151 (73,6%) hanno ricevuto una diagnosi specifica: mesotelioma pleurico in 35 pazienti (23,1%), coinvolgimento metastatico da neoplasia maligna 106 (70,1%), pleurite infettiva in 6 (3,9%), altre cause benigne (LES, amiloidosi, chilotorace, malattia da IgG4) in 4 (2,6%).

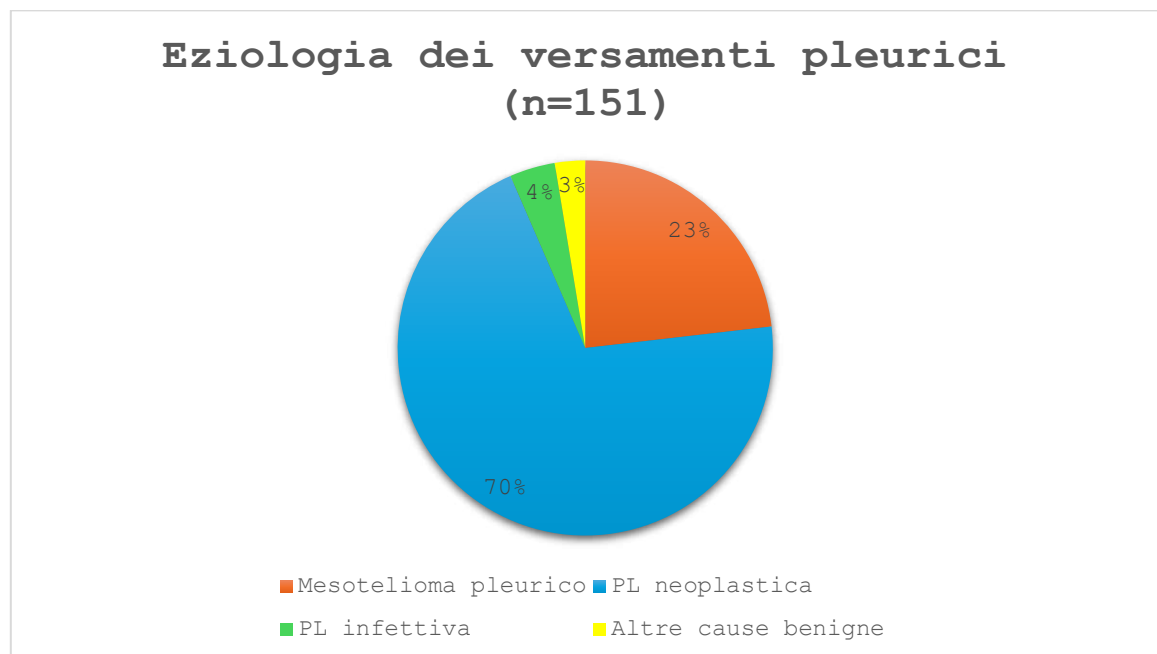


Figura 18: Distribuzione delle cause specifiche di essudato pleurico alla toracosopia

Viceversa, 53 dei 205 pazienti (25,8%), successivamente all'analisi di biopsie pleuriche eseguite durante toracosopia, hanno ricevuto un'iniziale diagnosi di pleurite aspecifica e quindi sono stati sottoposti a esami clinico-laboratoristici e radiologici aggiuntivi per confermare, o meno, la rilevazione di tale quadro.

Nello studio osservazionale descritto, 41 pazienti con versamento pleurico di natura essudativa di origine incerta, dopo la diagnosi di pleurite aspecifica mediante l'esame di biopsie pleuriche ottenute durante toracosopia, hanno ricevuto la conferma di diagnosi a seguito di un approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di test sierologici di tipo immunologico (ANA, ENA, anti-DNAn, ANCA, Anticorpi anti-Saccaromices Cerevisae, anti-CARDIOLIPINA, C3, C4, Crioglobuline sieriche, fattore reumatoide, immunodiffusione, Waaler-rose), virologico (Virus Respiratorio Sinciziale, HIV, Sars-Cov-2) e microbiologico (Mycoplasma Pneumoniae, Clamydia Pneumoniae) nonché di un'ecocardiografia transtoracica, un esame elettrocardiografico e un'ecografia o TC addominale e pelvica. Di conseguenza, tali pazienti sono stati inclusi nella valutazione prospettica longitudinale mediante visite di controllo e radiografia del torace, in accordo con il protocollo, a 1, 3, 6 e 12 mesi. Nel dettaglio, tale coorte è costituita da pazienti che hanno ricevuto la diagnosi iniziale di pleurite idiopatica tra gennaio 2020 e giugno 2024.

Di questi 41 pazienti, 21 (51%) hanno completato lo studio avendo raggiunto i 12 mesi di osservazione. Dei rimanenti 20 pazienti: 3 sono deceduti (7%), 9 (22%) sono risultati persi al follow up e 8 pazienti (19,5%) non hanno completato il follow up a 12 mesi poiché lo studio è ancora in corso.

Complessivamente, in 3 soggetti, è stato successivamente diagnosticato un interessamento maligno della pleura; in particolare, in tutti e tre i casi, la diagnosi è avvenuta al primo mese di follow-up e il versamento maligno era associato alla presenza di un mesotelioma pleurico. D'altro canto, nella restante popolazione dello studio e, soprattutto, nei 21 pazienti che hanno completato il follow-up a 12 mesi, nessun reperto compatibile con diagnosi alternative è emerso durante il periodo di monitoraggio clinico-radiologico; pertanto, al termine del follow-up, la reale prevalenza delle pleuriti aspecifiche è risultata pari al 51% (21 pazienti) dei soggetti.

Nel dettaglio, nei 21 pazienti che hanno completato il follow-up di un anno, solamente in uno di essi si è assistito a recidiva di versamento pleurico con successiva ripetizione della

toracosopia medica e conferma della diagnosi di pleurite idiopatica, per cui è stato necessario rivalutare il paziente per ben due volte nel periodo post-follow-up. Viceversa, nella restante percentuale di questi (95%), il quadro di NSP è andato incontro a risoluzione spontanea, in assenza di recidiva.

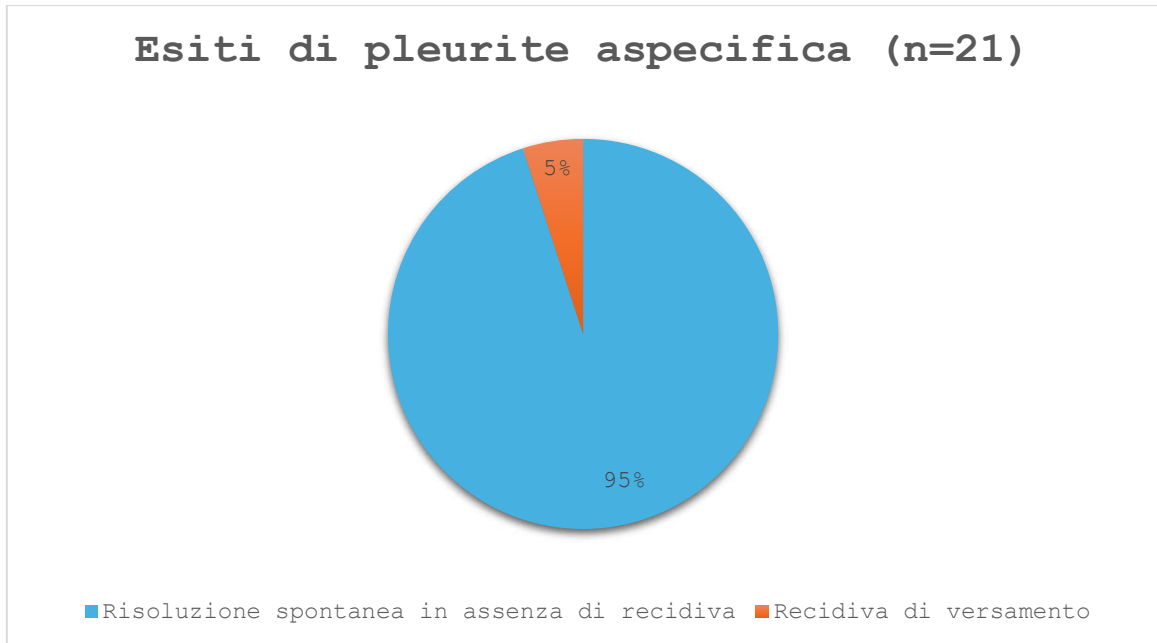


Figura 19: *Esiti in pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=21)*

Nei 21 pazienti che hanno completato il follow-up di 12 mesi e in cui, durante tale periodo, non sono stati rilevati reperti compatibili di diagnosi alternative, le manifestazioni d'esordio riscontrate sono: dispnea in 18 pazienti (85%), tosse in 4 (19%), dolore toracico in 4 (19%) e astenia in 5 (24%); viceversa, 3 pazienti (14%) presentavano un quadro totalmente asintomatico all'esordio. In particolare, nei 18 pazienti sintomatici alla comparsa del quadro di pleurite aspecifica, la durata dei sintomi d'insorgenza è: inferiore ad un mese in 3 pazienti (16%), tra 1 e 3 mesi in 6 (33%), tra 3 e 6 mesi in 7 (39%) e superiore ai 6 mesi in 2 pazienti (11%).

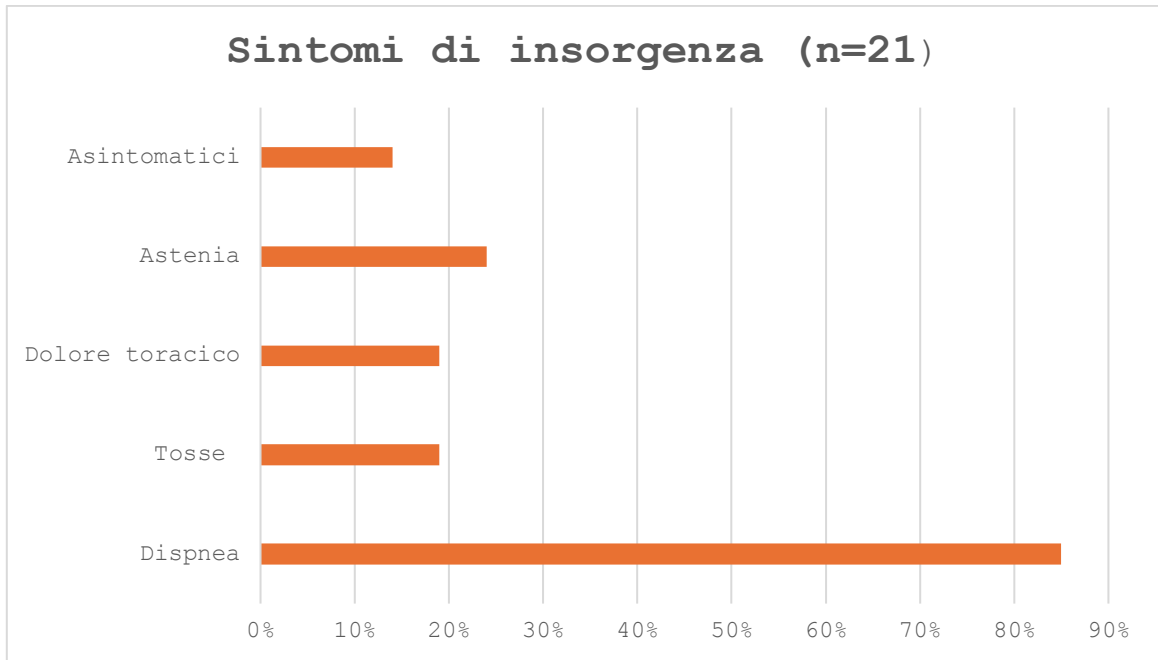


Figura 20a: Sintomi di insorgenza nei pazienti con diagnosi di NSP (n=21)

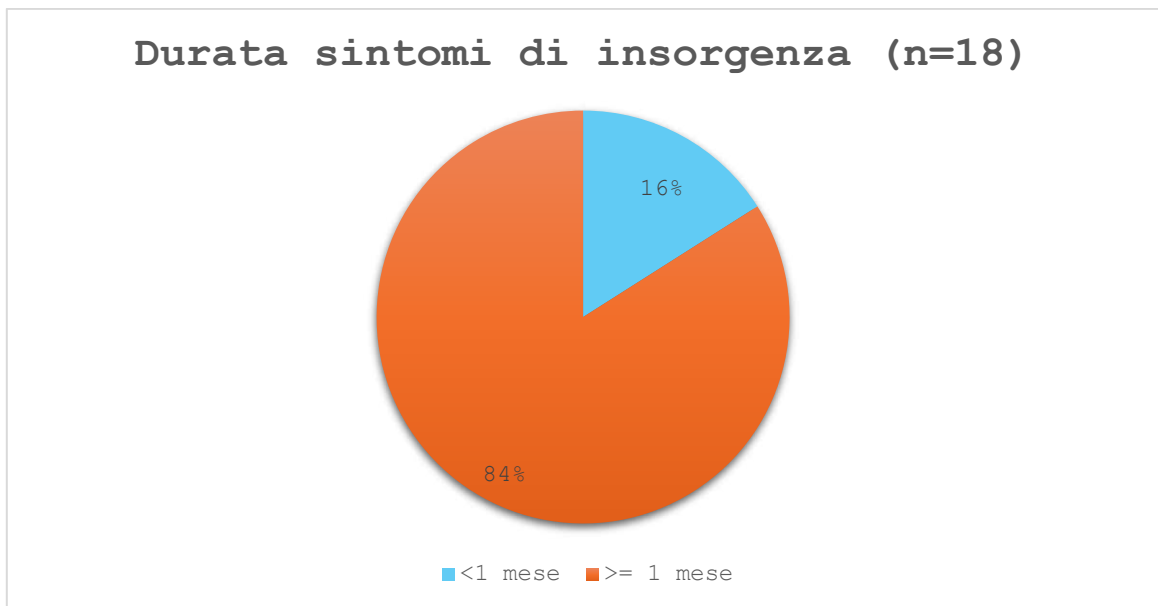


Figura 20b: Durata dei sintomi di insorgenza nei pazienti sintomatici con diagnosi di NSP (n=18)

Da un punto di vista anamnestico, nei 21 pazienti, 4 soggetti (19%) presentavano anamnesi positiva per esposizione all'asbesto.

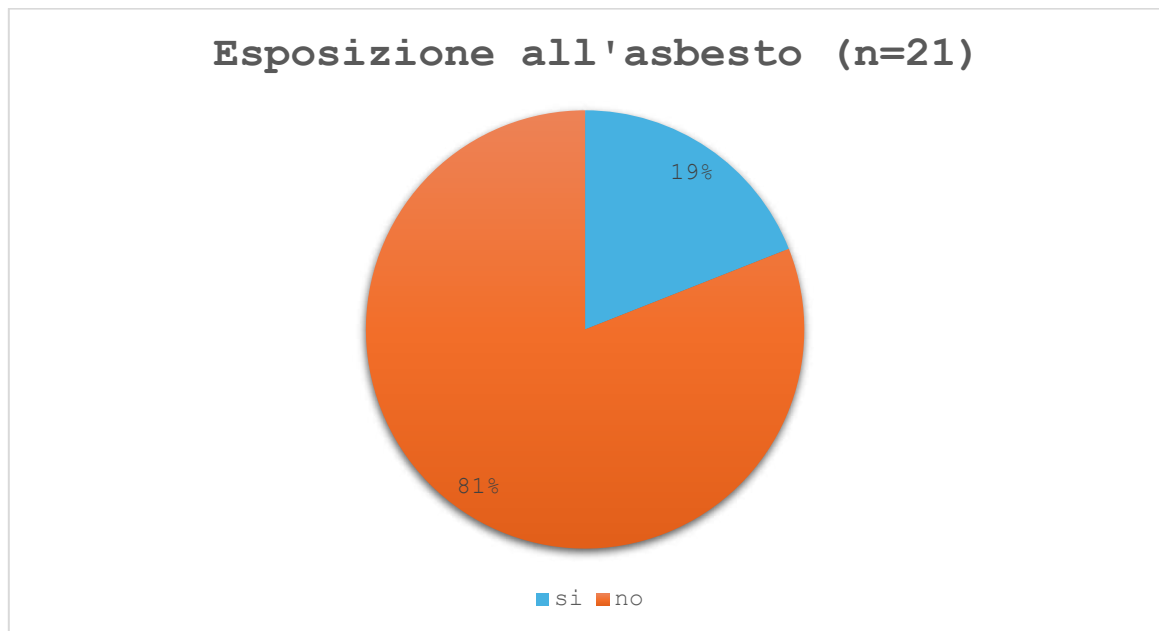


Figura 21: Anamnesi di esposizione all'asbesto nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=21)

Per quanto riguarda le caratteristiche del versamento, nei 21 pazienti, 6 (30%) presentavano un versamento monolaterale sinistro, in 12 soggetti (60%) il versamento era monolaterale destro e in 2 pazienti (10%) si è evidenziata la presenza di un versamento bilaterale. All'ecografia, le dimensioni del versamento erano piccole (<1 spazio intercostale) in 2 pazienti (10%), moderate (2-3 spazi intercostali) in 9 (43%) e massive (>4 spazi intercostali) in 10 (47%). Inoltre, alla toracentesi, il versamento pleurico presentava un aspetto sieroso in 16 pazienti (75%), siero-ematico in 2 (10%), ematico in un paziente (5%) e, nei restanti due pazienti, il campione di liquido pleurico presentava nel primo un aspetto lattescente mentre nell'altro si è evidenziata la presenza di un versamento di tipo purulento.

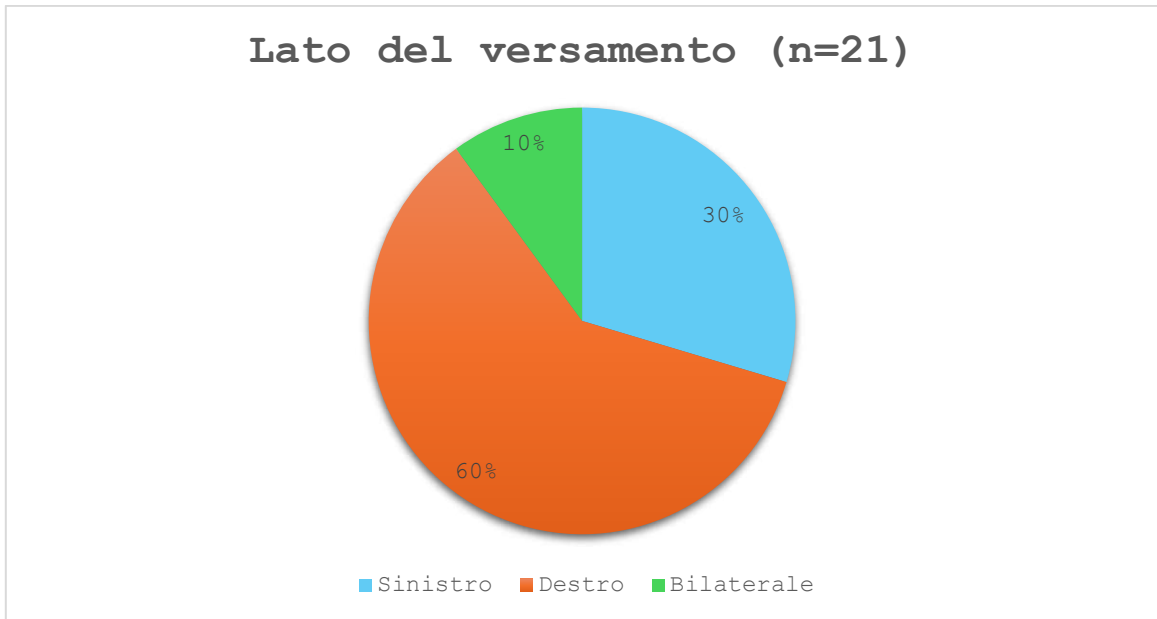


Figura 22a: Lato interessato dal versamento nei pazienti con diagnosi di NSP (n=21)

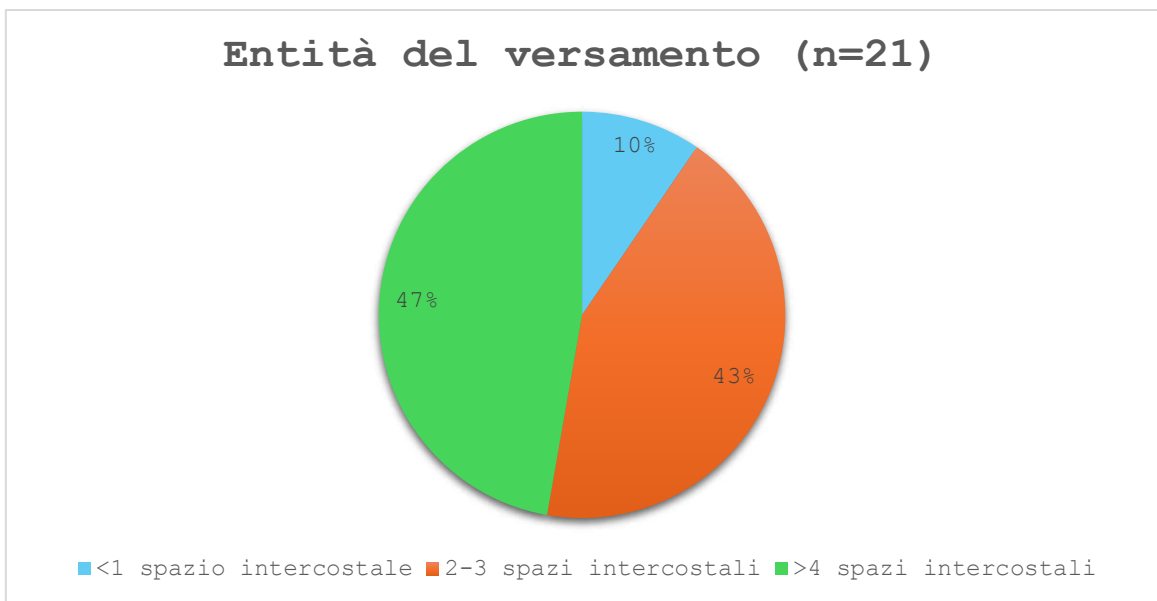


Figura 22b: Entità del versamento pleurico valutata all'ecografia del torace nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=21)



Figura 22c: Aspetto del liquido pleurico alla toracentesi nei pazienti con diagnosi di NSP (n=21)

Alla TC del torace, nella stessa coorte di pazienti con diagnosi di pleurite aspecifica, il versamento pleurico era visibile con tale metodica radiologica in 19 individui (90%); in aggiunta, 3 soggetti (14%) presentavano un ispessimento pleurico alla TC, in un paziente è stata rilevata la presenza di noduli pleurici e in un altro sono state evidenziate delle masse pleuriche.

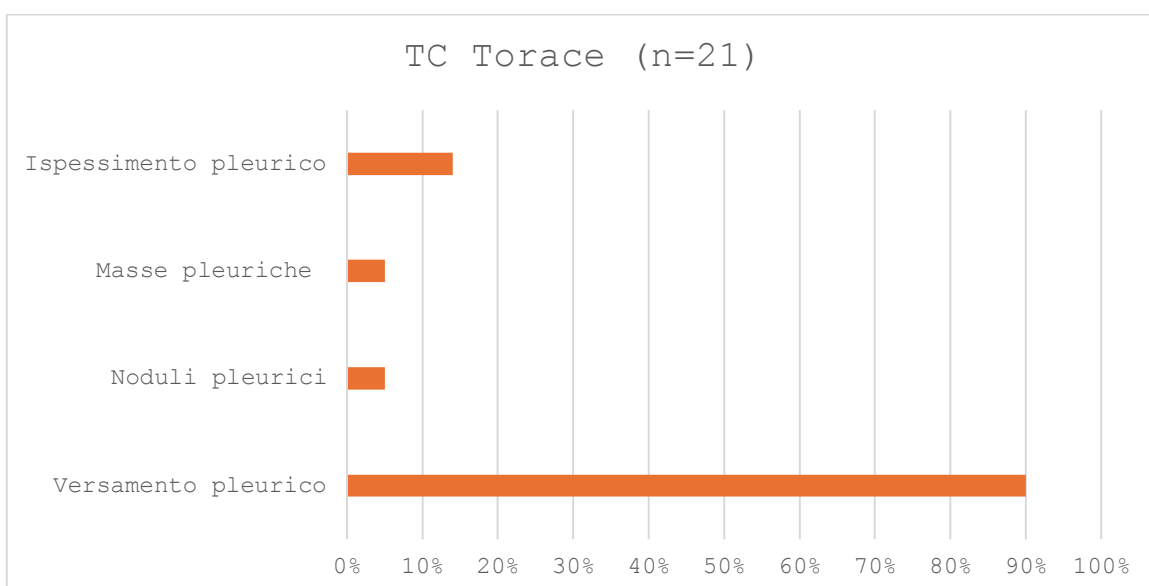


Figura 23: Aspetto della pleura alla TC del torace dei pazienti con diagnosi di pleurite aspecifica (n=21)

Alla toracosopia medica, nei 21 pazienti che hanno completato il follow-up di 12 mesi e nei quali non sono stati rilevati reperti indicativi di diagnosi alternative durante questo periodo, 10 (47%) presentavano un quadro pleurico caratterizzato da flogosi diffusa, 2 (10%) mostravano dei tipici noduli pleurici, in 3 pazienti (14%) si sono riscontrate delle placche ialine pleuriche, in 6 soggetti(28,5%) sono state riscontrate aree di ispessimento pleurico, in altri 6 individui a livello pleurico era possibile osservare dei vasi sanguigni subpleurici particolarmente prominenti e, infine, in 2 si è riscontrata la presenza di aderenze fibrose. Al contrario, 5 pazienti (24%) presentavano un quadro toracoscopico totalmente normale.

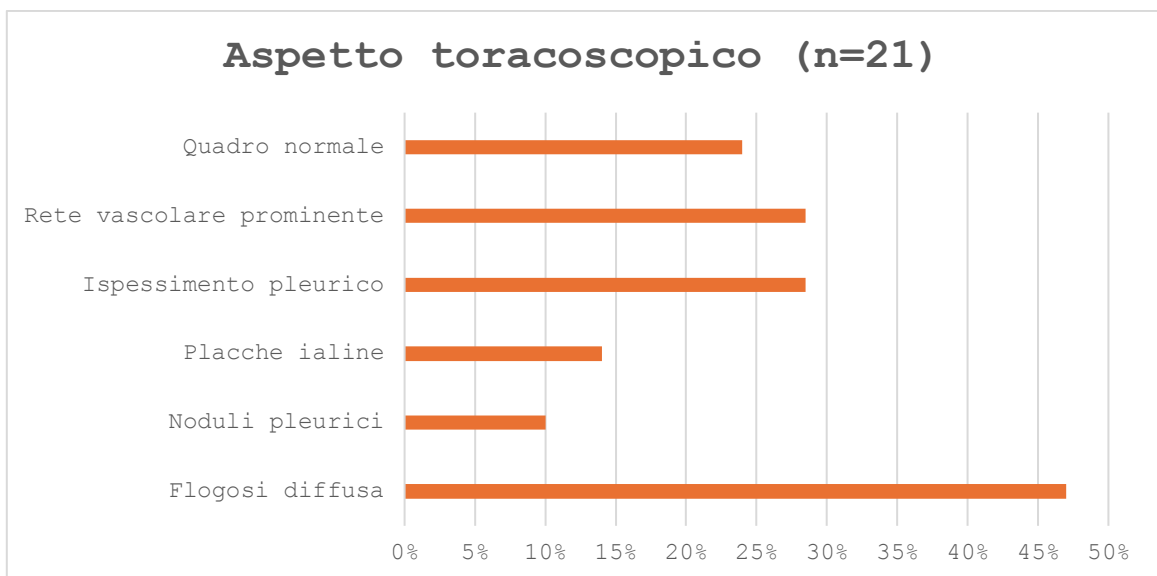


Figura 24: *Aspetto della pleura alla toracosopia nei pazienti con diagnosi di NSP (n=21)*

Nello studio, a livello laboratoristico, un parametro di maggiore interesse è la Velocità di Eritrosedimentazione (VES); nei 21 pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica, 12 di essi (57%) presentavano valori alterati.

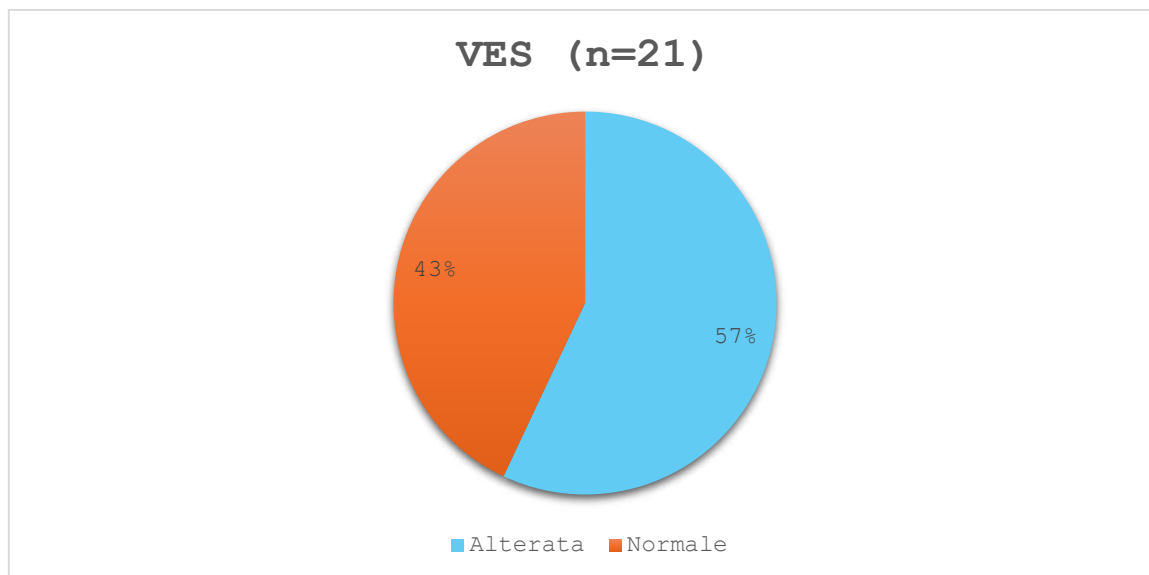


Figura 25: Valore della VES nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=21)

D'altro canto, nei 3 falsi negativi con diagnosi di pleuropatia maligna, in 2 pazienti la manifestazione d'esordio è la dispnea mentre nell'altro si è riscontrato un quadro totalmente asintomatico; nel dettaglio, nei due pazienti sintomatici all'esordio, la durata dei sintomi di insorgenza è, in entrambi, superiore ad un mese. Allo stesso modo, in 2 pazienti su 3 si è riscontrata un'anamnesi positiva per l'esposizione all'asbesto. Per quanto riguarda gli aspetti relativi al versamento pleurico, tutti e tre i pazienti presentavano un versamento pleurico a destra e di piccole dimensioni all'ecografia (<1 spazio intercostale), tuttavia l'aspetto del liquido pleurico alla toracentesi è risultato diverso in ognuno di questi pazienti. Alla TC, in tutti e tre, era visibile il versamento in associazione ad aree di ispessimento pleurico; viceversa, tale concordanza non è visibile alla toracosopia dove in un paziente il quadro toracoscopico presenta placche ialine pleuriche, in un altro sono stati riscontrati noduli pleurici e, nell'ultimo paziente, si evidenzia un quadro di flogosi diffusa con una rete vascolare subpleurica prominente e la presenza di aderenze fibrose.

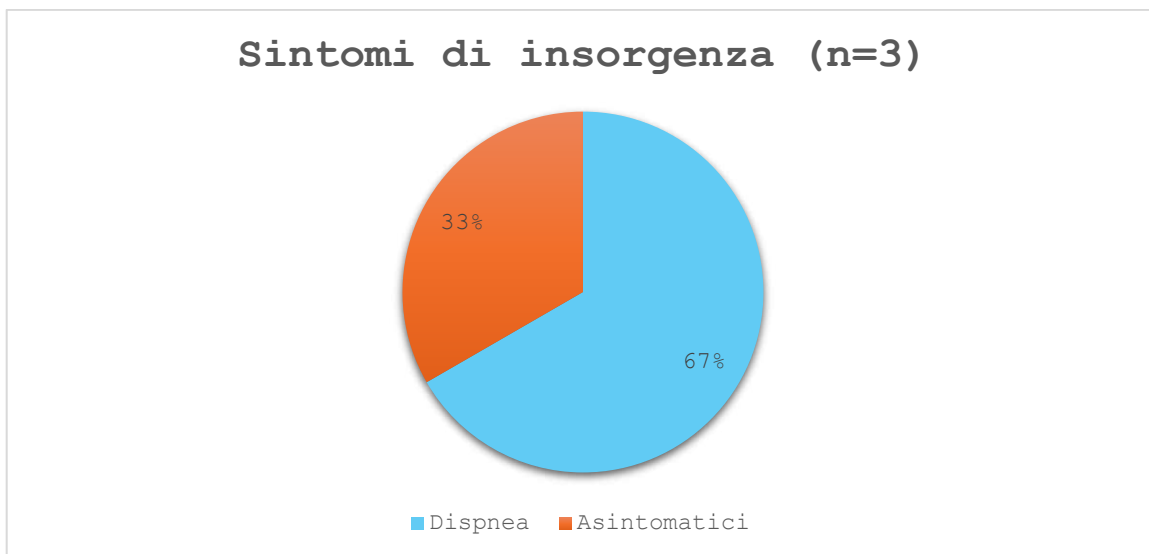


Figura 26a: Sintomi di insorgenza nei falsi negativi con diagnosi di pleuropatia maligna (n=3)

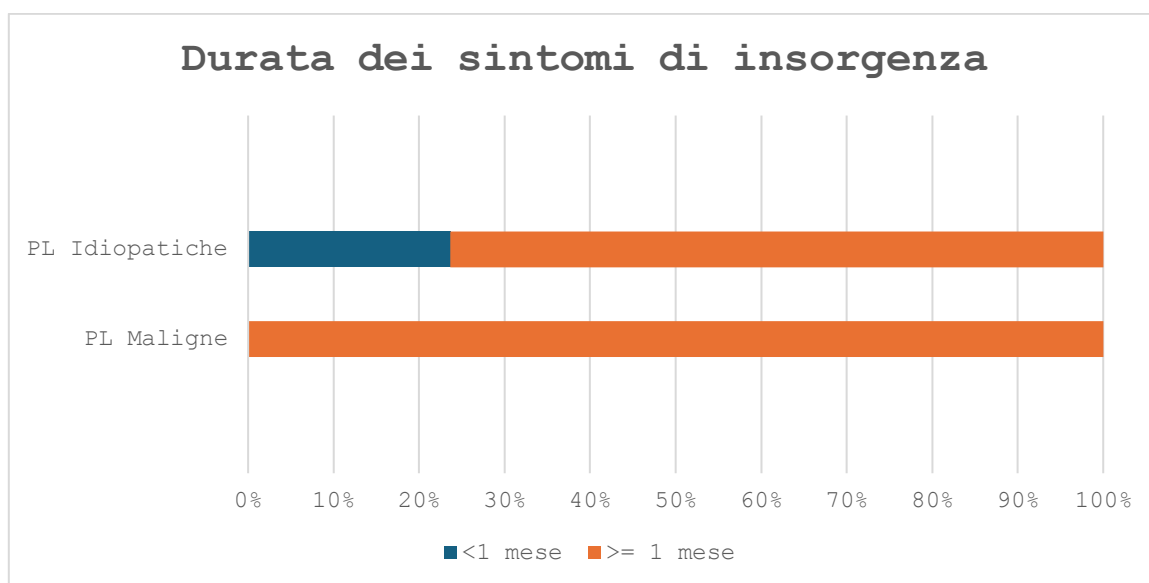


Figura 26b: Tempo di insorgenza dei sintomi nei pazienti sintomatici con diagnosi di NSP (n=18) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna sintomatici (n=2)

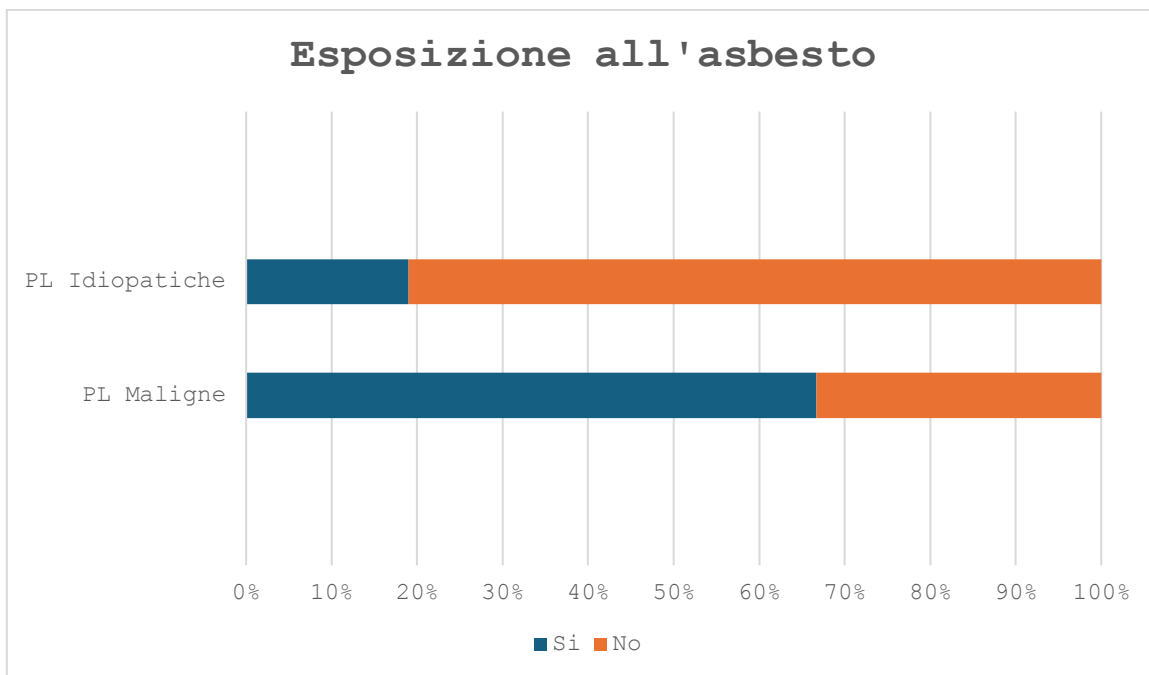


Figura 26c: Anamnesi di esposizione all'asbesto nei pazienti con diagnosi di NSP (n=21) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=3)

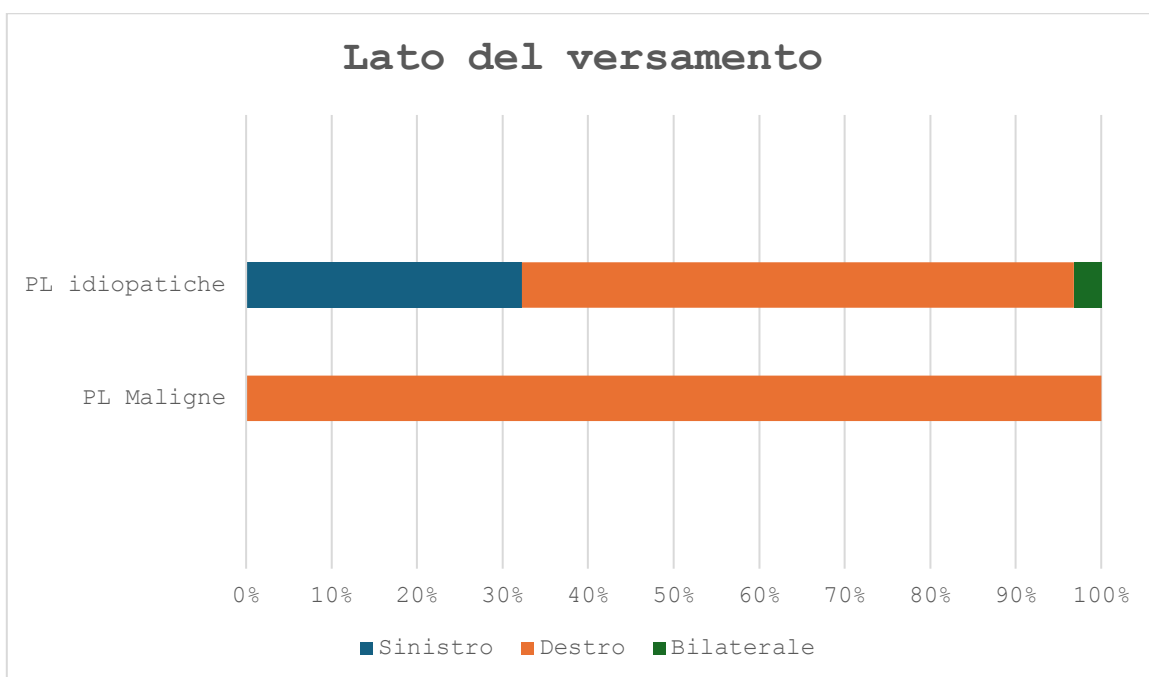


Figura 26d: Lato interessato dal versamento pleurico nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=21) e nei falsi negativi con diagnosi di versamento pleurico maligno (n=3)

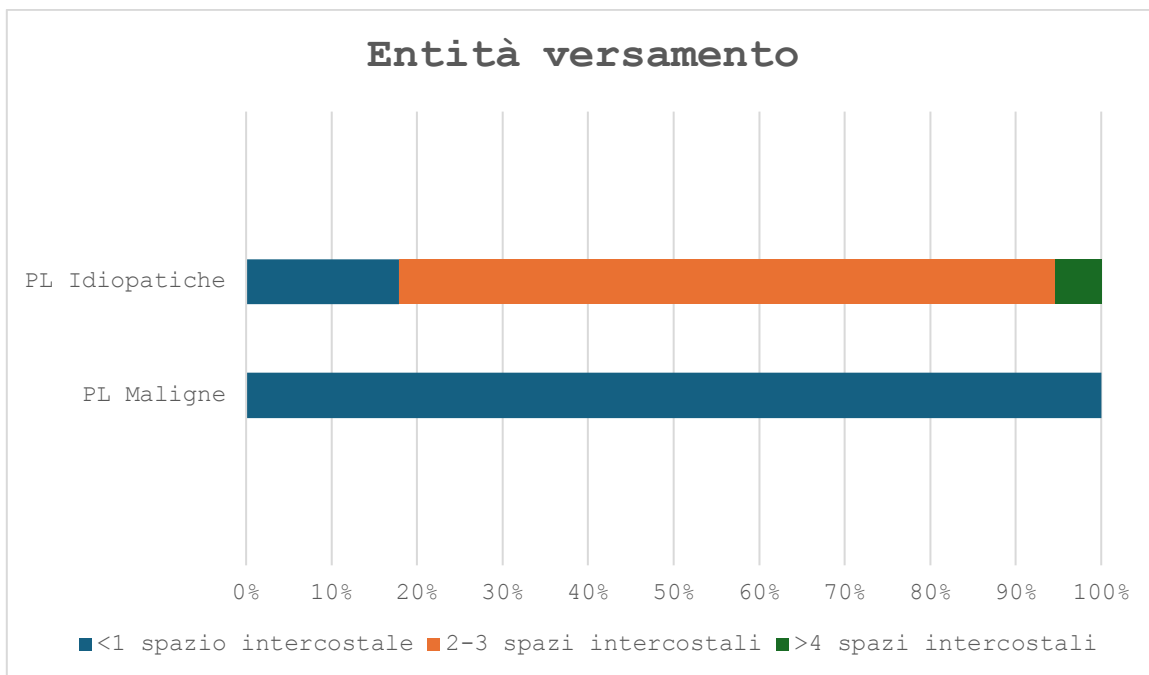


Figura 26e: Entità del versamento valutata all'ecografia nei pazienti con diagnosi di NSP (n=21) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=3)

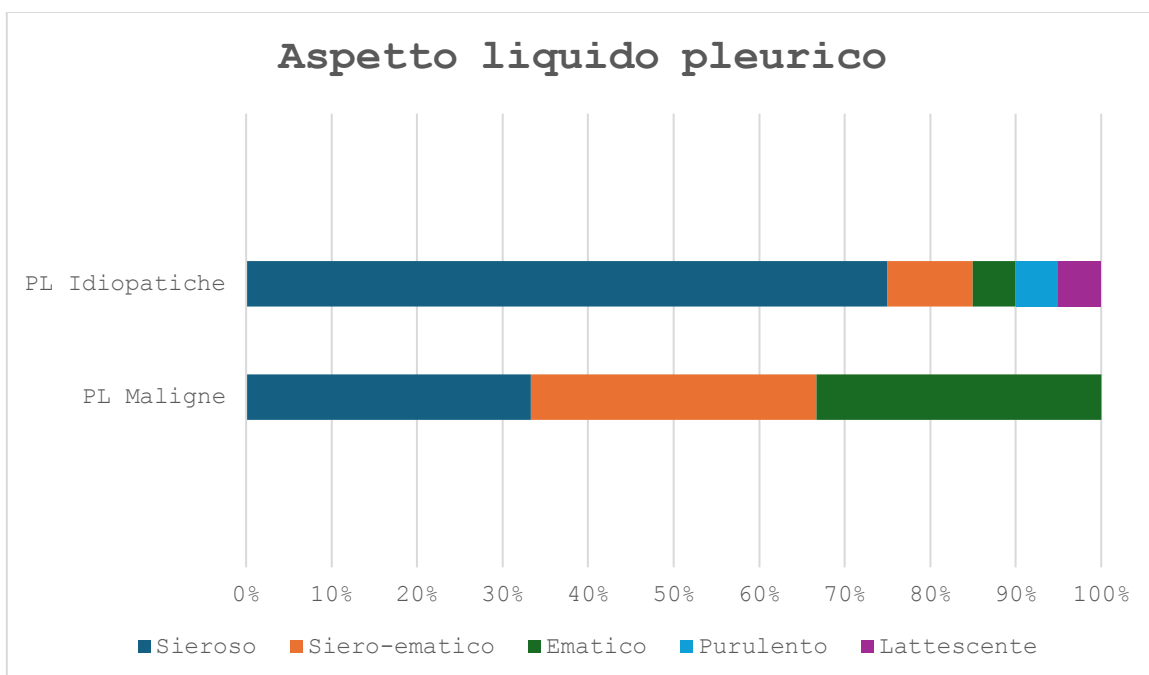


Figura 26f: Aspetto del liquido pleurico alla toracentesi nei pazienti con diagnosi di pleurite idiopatica (n=21) e nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=3)

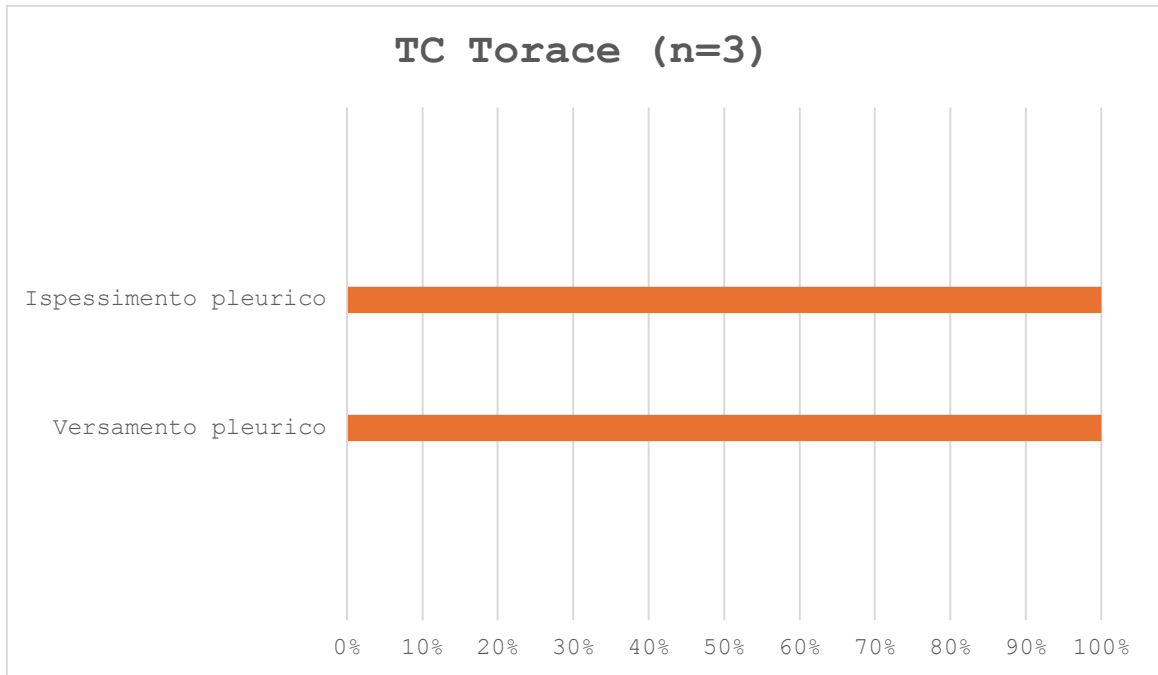


Figura 26g: *Aspetto della pleura alla TC torace nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=3)*

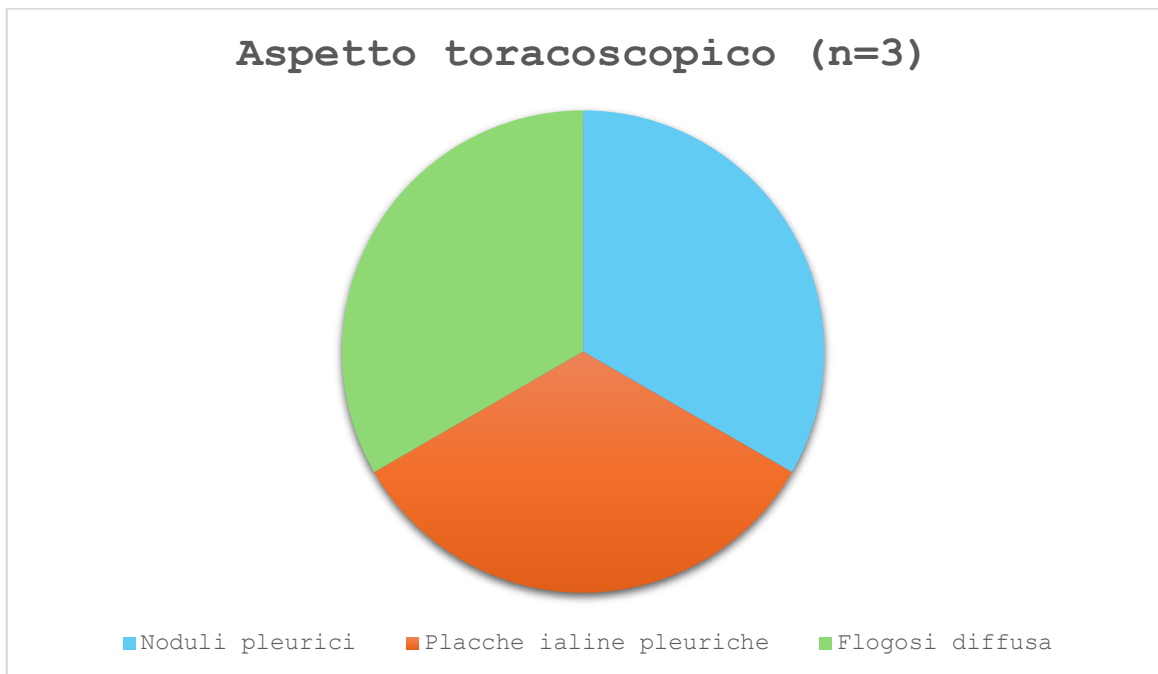


Figura 26h: *Aspetto della pleura alla toracosopia nei falsi negativi con pleuropatia maligna (n=3)*

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Limitatamente alla scarsa numerosità del campione, il nostro studio suggerisce come la pleurite idiopatica possa rappresentare un'entità nosologica a sé stante, in quanto in una significativa percentuale di soggetti con reperto istologico di pleurite aspecifica non sono successivamente emersi reperti compatibili con diagnosi alternative e si è osservata una risoluzione spontanea del versamento. Inoltre, tali dati mostrano che la pleurite idiopatica potrebbe normalmente presentare un decorso benigno con un'evoluzione favorevole caratterizzata nella maggior parte dei casi da una risoluzione spontanea, in assenza di recidive, con normalizzazione del quadro radiologico.

Tuttavia, il successivo riscontro diagnostico di patologia maligna nel 7% dei casi evidenzia come sia indispensabile uno stretto follow up basato su visite di controllo e radiografia del torace, che consenta di confermare la natura benigna della pleuropatia e talvolta determinare la causa inizialmente misconosciuta (esposizione all'asbesto, cardiopatia, infezioni, connettiviti, neoplasie), escludendone la possibilità di un falso negativo

Tale percentuale di falsi negativi, in cui in ogni individuo di tale coorte si è poi raggiunta la diagnosi di mesotelioma pleurico, può essere spiegata con la difficoltà nel differenziare l'iperplasia reattiva del mesotelio da una trasformazione di tipo neoplastico, specie nelle forme di mesotelioma che alla toracosopia si manifestano con un quadro di flogosi diffusa riscontrabile anche in diversi processi flogistici, senza lesioni associate. Esaminando le caratteristiche dei pazienti affetti da pleurite maligna, è, inoltre, fondamentale notare come la diagnosi definitiva di mesotelioma sia stata raggiunta, in ogni caso, ad un mese di follow-up. Ciò invita ad adottare un atteggiamento di attenta sorveglianza mediante controlli clinici e radiografici ravvicinati nel tempo, allo scopo di individuare ogni eventuale novità clinica che possa far sospettare un'evoluzione in senso maligno del quadro di base. Il dato relativo al breve intervallo di tempo dalla prima toracosopia alla successiva diagnosi di malignità conferma poi le evidenze presenti in letteratura secondo cui la durata pari a 12 mesi del follow-up di pazienti con pleurite cronica aspecifica sia sufficiente per rilevare la maggior parte dei casi di malattia maligna⁷⁴.

In conclusione, al fine di ridurre il numero di falsi negativi e nell'ottica di un'ottimizzazione delle risorse, andrebbero implementati alcuni fattori clinici da utilizzare come indicatori predittivi di pleuropatia maligna.

Nel nostro studio, soprattutto per l'esigua quantità di pazienti con diagnosi di versamento neoplastico durante il follow-up, non è stato rilevato alcun indicatore clinico che correla in maniera significativa con la presenza di versamento neoplastico; infatti, nessuna delle variabili indagate (entità e lateralità del versamento, aspetto del liquido pleurico alla toracentesi, anamnesi positiva per l'esposizione all'asbesto, durata dei sintomi da più di un mese, sintomi di insorgenza, presenza di ispessimento pleurico alla TC, aspetto della pleura alla toracosopia) ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei falsi negativi con pleuropatia maligna e quello dei pazienti che hanno completato il follow-up in 12 mesi e in cui non sono stati rilevati reperti compatibili per diagnosi alternative.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(21):377-386. doi:10.3238/ARZTEBL.2019.0377
2. Della Vergiliana JFV, Lansley S, Tan AL, Creaney J, Lee YCG, Stewart GA. Mesothelial cells activate the plasma kallikrein-kinin system during pleural inflammation. *Biol Chem.* 2011;392(7):633-642. doi:10.1515/BC.2011.062
3. Negrini D, Moriondo A. Pleural function and lymphatics. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(2):244-259. doi:10.1111/APHA.12016
4. Botana Rial M, Pérez Pallarés J, Cases Viedma E, et al. Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Update 2022. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(1):27-35. doi:10.1016/J.ARBRES.2022.09.017
5. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Dis Mon.* 2013;59(2):29-57. doi:10.1016/J.DISAMONTH.2012.11.002
6. Beers SL, Abramo TJ. Pleural effusions. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23(5):330-334. doi:10.1097/01.PEC.0000270171.93485.26
7. Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smoleniec J, Nicolini U. Fetal pleural effusion. *Prenat Diagn.* 2007;27(9):793-799. doi:10.1002/PD.1768
8. Porcel JM. Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(6):689-697. doi:10.1055/S-0030-1269828
9. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J.* 1997;10(5):1150-1156. doi:10.1183/09031936.97.10051150
10. Gayen S. Malignant Pleural Effusion: Presentation, Diagnosis, and Management. *Am J Med.* 2022;135(10):1188-1192. doi:10.1016/J.AMJMED.2022.04.017
11. Findik S. Pleural effusion in pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(4):347-354. doi:10.1097/MCP.0B013E32835395D5
12. Bintliffe OJ, Hooper CE, Rider IJ, et al. Unilateral Pleural Effusions with More Than One Apparent Etiology. A Prospective Observational Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(7):1050-1056. doi:10.1513/ANNALSATS.201601-082OC
13. Beaudoin S, Gonzalez A V. Evaluation of the patient with pleural effusion. *CMAJ.* 2018;190(10):E291-E295. doi:10.1503/CMAJ.170420
14. Elgwairi E, Abdalla A, Elkheshen A, Elharabi Z, Nugent K. Pleural Effusions in Patients With Congestive Heart Failure: Frequency, Pathogenesis, Diagnosis, and Implications. *Cardiol Rev.* 2024;32(2):91-96. doi:10.1097/CRD.0000000000000469
15. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJO. The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med.* 2006;27(2):253-266. doi:10.1016/J.CCM.2005.12.005

16. Gonnelli F, Hassan W, Bonifazi M, et al. Malignant pleural effusion: current understanding and therapeutic approach. *Respir Res.* 2024;25(1). doi:10.1186/S12931-024-02684-7
17. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Straus SE. Does this patient have a pleural effusion? *JAMA.* 2009;301(3):309-317. doi:10.1001/JAMA.2008.937
18. Fjaellegaard K, Koefod Petersen J, Reuter S, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in suspected malignant pleural effusion. An updated systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2021;162:106-118. doi:10.1016/J.LUNGCAN.2021.10.018
19. Cantey EP, Walter JM, Corbridge T, Barsuk JH. Complications of thoracentesis: incidence, risk factors, and strategies for prevention. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(4):378-385. doi:10.1097/MCP.0000000000000285
20. PA M, PT T. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion (Paris).* 1991;31(2):164-171. doi:10.1046/J.1537-2995.1991.31291142949.X
21. Boccatonda A, Baldini C, Rampoldi D, et al. Ultrasound-Assisted and Ultrasound-Guided Thoracentesis: An Educational Review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(11). doi:10.3390/DIAGNOSTICS14111124
22. Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest.* 2009;136(3):671-677. doi:10.1378/CHEST.09-0270
23. Porcel JM. Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(6):689-697. doi:10.1055/S-0030-1269828
24. Amusina O, Fitz S, Burt L, Corbridge S. Pleural Fluid Analysis: Are Light's Criteria Still Relevant After Half a Century? *Clin Chest Med.* 2021;42(4):572-578. doi:10.1016/J.CCM.2021.07.003
25. Amin Z, Iskandar SD, Sibli. Prognostic Factors of 30-day Survival of Patients with Malignant Pleural Effusion. *Indian J Palliat Care.* 2017;23(3):321-324. doi:10.4103/IJPC.IJPC_2_17
26. Gottehrer A, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. *Chest.* 1991;100(4):1003-1006. doi:10.1378/CHEST.100.4.1003
27. Pantazopoulos I, Xanthos T, Vlachos I, et al. Pleural fluid glucose: A predictor of unsuccessful pleurodesis in a preselected cohort of patients with malignant pleural effusion. *J BUON.* 2014;19(4):1018-1023.
28. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):75-80. doi:10.1513/PATS.200510-113JH
29. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Thor Adv Respir Dis.* 2018;12. doi:10.1177/1753466618808660

30. Light RW. Use of pleural fluid N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in diagnosing pleural effusion due to congestive heart failure. *Chest*. 2009;136(3):656-658. doi:10.1378/CHEST.09-0924
31. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2019;24(10):962-971. doi:10.1111/RESP.13673
32. Zhang M, Li D, Hu ZD, Huang YL. The diagnostic utility of pleural markers for tuberculosis pleural effusion. *Ann Transl Med*. 2020;8(9):607-607. doi:10.21037/ATM.2019.09.110
33. Zheng WQ, Hu Z De. Pleural fluid biochemical analysis: the past, present and future. *Clin Chem Lab Med*. 2022;61(5):921-934. doi:10.1515/CCLM-2022-0844
34. Núñez-Jurado D, Rodríguez-Martín I, Guerrero JM, Santotoribio JD. LDH/ADA ratio in pleural fluid for the diagnosis of infectious pleurisy. *Clin Exp Med*. 2023;23(8):5201-5213. doi:10.1007/S10238-023-01194-Y
35. Ho CY, Tsai YH, Chang CC, et al. The role of pleural fluid lactate dehydrogenase-to-adenosine deaminase ratio in differentiating the etiology of pleural effusions. *Chin J Physiol*. 2022;65(3):105-108. doi:10.4103/CJP.CJP_104_21
36. Zhang M, Yan L, Lippi G, Hu Z De. Pleural biomarkers in diagnostics of malignant pleural effusion: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(3):1557-1570. doi:10.21037/TLCR-20-1111
37. Shitrit D, Zingerman B, Shitrit ABG, Shlomi D, Kramer MR. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature. *Oncologist*. 2005;10(7):501-507. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.10-7-501
38. Antonangelo L, Sales RK, Corá AP, Acencio MMP, Teixeira LR, Vargas FS. Pleural fluid tumour markers in malignant pleural effusion with inconclusive cytologic results. *Curr Oncol*. 2015;22(5):e336-e341. doi:10.3747/CO.22.2563
39. Sorino C, Mondoni M, Marchetti G, et al. Pleural Mesothelioma: Advances in Blood and Pleural Biomarkers. *J Clin Med*. 2023;12(22). doi:10.3390/JCM12227006
40. Ikeda K, Tate G, Suzuki T, Kitamura T, Mitsuya T. Diagnostic usefulness of EMA, IMP3, and GLUT-1 for the immunocytochemical distinction of malignant cells from reactive mesothelial cells in effusion cytology using cytopspin preparations. *Diagn Cytopathol*. 2011;39(6):395-401. doi:10.1002/DC.21398
41. Porcel JM. Pleural mesothelioma. *Med Clin (Barc)*. 2022;159(5):240-247. doi:10.1016/J.MEDCLI.2022.03.007
42. Louw A, Lee YCG, Acott N, Creaney J, van Vliet C, Chai SM. Diagnostic utility of BAP1 for malignant pleural mesothelioma in pleural fluid specimens with atypical morphology. *Cytopathology*. 2022;33(1):84-92. doi:10.1111/CYT.13015
43. Parra-Medina R, Castañeda-González JP, Chaves-Cabezas V, Alzate JP, Chaves JJ. Diagnostic performance of immunohistochemistry markers for malignant pleural mesothelioma diagnosis and subtypes. A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2024;257. doi:10.1016/J.PRP.2024.155276

44. Kiritani A, Amino Y, Uchibori K, et al. Efficacy of osimertinib in patients with EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Thorac Cancer*. 2024;15(5):402-409. doi:10.1111/1759-7714.15210
45. Barnes TW, Olson EJ, Morgenthaler TI, Edson RS, Decker PA, Ryu JH. Low yield of microbiologic studies on pleural fluid specimens. *Chest*. 2005;127(3):916-921. doi:10.1378/CHEST.127.3.916
46. Rezaeifar P, Nouri-Vaskeh M, Nazemiyeh M, Dorraji A, Sharifi A. Clinical Utility of Red Cell Distribution Width in Patients with Pleural Effusion. *Tanaffos*. 2020;19(4):364-370.
47. Kalomenidis I, Light RW. Pathogenesis of the eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(4):289-293. doi:10.1097/01.MCP.0000127902.37822.13
48. Okimoto N, Kurihara T, Honda Y, Ohba H. Cause of basophilic pleural effusion. *South Med J*. 2003;96(7):726-727. doi:10.1097/01.SMJ.0000078645.46905.8A
49. Kastelik JA. Management of malignant pleural effusion. *Lung*. 2013;191(2):165-175. doi:10.1007/S00408-012-9445-1
50. Koegelenberg CFN, Diacon AH. Image-guided pleural biopsy. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(4):368-373. doi:10.1097/MCP.0B013E32835F4C23
51. Screaton NJ, Flower CDR. Percutaneous needle biopsy of the pleura. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(2):293-301. doi:10.1016/S0033-8389(05)70164-0
52. Dixon G, De Fonseka D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions? *J Thorac Dis*. 2015;7(6):1041-1051. doi:10.3978/J.ISSN.2072-1439.2015.01.36
53. Saha K, Maji A, Bandyopadhyay A, Jash D. Diagnostic Yield of Closed Pleural Biopsy in Undiagnosed Exudative Pleural Effusions. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(1):34-40. doi:10.26574/MAEDICA.2020.16.1.34
54. Rozman A, Camlek L, Marc-Malovrh M, Triller N, Kern I. Rigid versus semi-rigid thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease: a randomized pilot study. *Respirology*. 2013;18(4):704-710. doi:10.1111/RESP.12066
55. Ceruti P, Lonni S, Baglivo F, Marchetti G. Endoscopic diagnosis and management of pleural effusion in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 2):S269-S275. doi:10.21037/JTD.2017.09.142
56. Avasarala SK, Lentz RJ, Maldonado F. Medical Thoracoscopy. *Clin Chest Med*. 2021;42(4):751-766. doi:10.1016/J.CCM.2021.08.010
57. Kiani A, Abedini A, Karimi M, et al. Diagnostic Yield of Medical Thoracoscopy in Undiagnosed Pleural Effusion. *Tanaffos*. 2015;14(4):227-231.
58. Niu XK, Bhetuwal A, Yang HF. CT-guided core needle biopsy of pleural lesions: evaluating diagnostic yield and associated complications. *Korean J Radiol*. 2015;16(1):206-212. doi:10.3348/KJR.2015.16.1.206

59. Boutin C, Frenay C, Astoul P. [Endoscopic diagnosis of mesothelioma]. *Rev Mal Respir.* 1999;16(6 Pt 2):1257-1262.
60. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does “idiopathic pleuritis” exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration.* 2005;72(1):74-78. doi:10.1159/000083404
61. Kim NJ, Hong SC, Kim JO, Suhr JW, Kim SY, Ro HK. Etiologic considerations of nonspecific pleuritis. *Korean J Intern Med.* 1991;6(2):58-63. doi:10.3904/KJIM.1991.6.2.58
62. Sundaralingam A, Aujayeb A, Jackson KA, et al. Investigation and outcomes in patients with nonspecific pleuritis: results from the International Collaborative Effusion database. *ERJ Open Res.* 2023;9(2). doi:10.1183/23120541.00599-2022
63. Karpathiou G, Hathroubi S, Patoir A, et al. Non-specific pleuritis: pathological patterns in benign pleuritis. *Pathology.* 2019;51(4):405-411. doi:10.1016/J.PATHOL.2019.01.007
64. Loddenkemper R. Thoracoscopy: results in non cancerous and idiopathic pleural effusions. *Poumon Coeur.* 1981;37(4):261-264.
65. Alemán C, Sanchez L, Alegre J, et al. Differentiating between malignant and idiopathic pleural effusions: the value of diagnostic procedures. *QJM.* 2007;100(6):351-359. doi:10.1093/QJMED/HCM032
66. Leslie WK, Kinasewitz GT. Clinical characteristics of the patient with nonspecific pleuritis. *Chest.* 1988;94(3):603-608. doi:10.1378/CHEST.94.3.603
67. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective, long-term follow-up study. *Chest.* 1996;109(6):1508-1513. doi:10.1378/CHEST.109.6.1508
68. Gunluoglu G, Olcmen A, Gunluoglu MZ, et al. Long-term Outcome of Patients With Undiagnosed Pleural Effusion. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(12):632-636. doi:10.1016/J.ARBRES.2014.09.016
69. Ferrer J, Roldán J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest.* 2005;127(3):1017-1022. doi:10.1378/CHEST.127.3.1017
70. Janssen J, Maldonado F, Metintas M. What is the significance of non-specific pleuritis? A trick question. *Clin Respir J.* 2018;12(9):2407-2410. doi:10.1111/CRJ.12940
71. Janssen JP, Ramlal S, Mravunac M. The Long-Term Follow Up of Exudative Pleural Effusion After Nondiagnostic Thoracoscopy. *Journal of Bronchology.* 2004;11(3):169-174. doi:10.1097/01.lab.0000131024.20254.81
72. Depew ZS, Verma A, Wigle D, Mullon JJ, Nichols FC, Maldonado F. Nonspecific pleuritis: optimal duration of follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(6):1867-1871. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2014.01.057

73. Ferreiro L, Landín Rey E, Carreiras Cuiña M, et al. Non-specific pleuritis: long-term follow-up outcomes. *Expert Rev Respir Med.* 2024;18(5):333-339. doi:10.1080/17476348.2024.2368610
74. Yu YX, Yang Y, Wu YB, et al. An update of the long-term outcome of patients with nonspecific pleurisy at medical thoracoscopy. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):226. doi:10.1186/s12890-021-01596-2